

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局



(43)国際公開日  
2001年6月21日 (21.06.2001)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 01/43746 A1

(51)国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/475,  
31/496, 31/506, 31/551, A61P 13/12 // C07D 401/12,  
401/14, 409/14, 451/04, 491/056

県土 浦市乙戸南2丁目3-17 Ibaraki (JP). 城内善昭  
(SHIROUCHI, Yoshiaki) [JP/JP]; 〒619-0223 京都府相  
楽郡木津町相楽台2丁目15-29 Kyoto (JP).

(21)国際出願番号:

PCT/JP00/08782

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,  
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,  
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,  
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22)国際出願日:

2000年12月13日 (13.12.2000)

(25)国際出願の言語:

日本語

(26)国際公開の言語:

日本語

(30)優先権データ:

特願平11/354022

1999年12月14日 (14.12.1999) JP

(84)指定国(広域): ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 日本新  
薬株式会社 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) [JP/JP];  
〒601-8550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14  
番地 Kyoto (JP).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(72)発明者; および

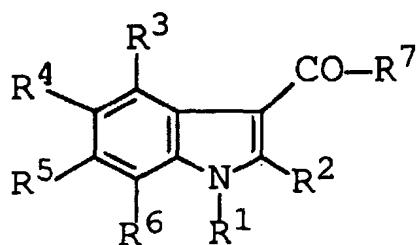
(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 谷口典久  
(TANIGUCHI, Norihisa) [JP/JP]; 〒300-0845 茨城

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイドスノート」を参照。

(54)Title: MEDICINAL COMPOSITION

(54)発明の名称: 医薬組成物

WO 01/43746 A1



[1]

(57)Abstract: A medicinal composition comprising as the active ingredient an amide derivative represented by formula [1] or a pharmaceutically acceptable salt thereof, (wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are the same or different and each represents hydrogen, optionally substituted alkyl, acyl, optionally substituted aryl, or an optionally substituted aromatic heterocyclic group; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, and R<sup>6</sup> are the same or different and each represents hydrogen, halogeno, hydroxy, optionally substituted amino, optionally substituted alkyl, alkoxy, nitro, etc.; and R<sup>7</sup> represents optionally substituted cyclic amino or optionally substituted azabicycloalkylamino). The medicinal composition is useful as a nephritis remedy.

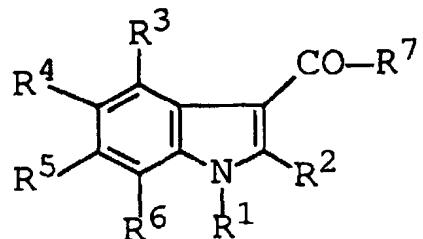
[続葉有]




---

(57) 要約:

本発明は、次の式〔1〕



〔1〕

( $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ は、同一又は異なって、水素、置換されていてもよいアルキル、アシル、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよい芳香族複素環基を表す。 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ は、同一又は異なって、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、又はニトロなどを表す。 $\text{R}^7$ は、置換されていてもよい環状アミノ、又は置換されていてもよいアザビシクロアルキルアミノを表す。) で表されるアミド誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物で構成される。

本発明医薬組成物は、腎炎治療剤として有用である。

明 細 書  
医 薬 組 成 物  
技 術 分 野

本発明は、アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする腎炎治療剤に関する。

背 景 技 術

腎炎は主たる病変の存在部位によって、糸球体腎炎、間質性腎炎、腎孟腎炎などに分類される。その中で代表的なものは糸球体を病変の場とする糸球体腎炎である。今日では腎炎と糸球体腎炎は同じ意味で用いられている（最新医学10辞典、1版、570、（1987））。

ヒトの糸球体腎炎で最も頻度が高く、かつ予後判定上重視される病理組織学的所見は、メサンギウム細胞の増殖とメサンギウム細胞が産生する基質（以下、メサンギウム基質という）の増生である。同所見は、IgA腎症、膜性増殖性糸球体腎炎およびループス腎炎など、ほとんどの増殖性糸球体腎炎において共通してみられる（飯田、腎と透析、35、505-509、（1993））。そして、メサンギウム細胞の増殖とそれに伴うメサンギウム基質の産生が進行すると、糸球体は終末像である糸球体硬化に陥る。

従って、メサンギウム細胞の増殖およびメサンギウム基質の産生を阻止する化合物は糸球体腎炎治療剤として極めて有用である。

一方、これまでに、インドール-3-カルボキサミド誘導体が、セロトニン拮抗作用、カルモジュリン拮抗作用、除草作用を有することが知られているが、メサンギウム細胞増殖抑制作用を有し、腎炎の治療に有用であることは知られていない。

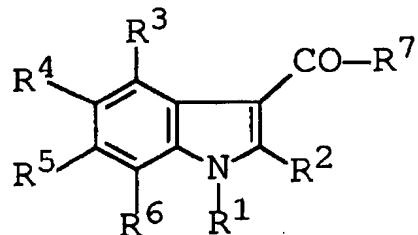
發 明 の 開 示

25 本発明の目的は、新規な腎炎治療剤を提供することにある。

本発明者らは、種々の化合物について鋭意検討したところ、本発明にかかるアミド誘導体がメサンギウム細胞増殖抑制作用を有し、腎炎の治療に有用であることを見出して本発明を完成した。

したがって、本発明は、次の式〔1〕で表されるアミド誘導体、又はその薬

学的に許容される塩を有効成分とする腎炎治療剤である。



[1]

式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は異なって、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、アシル、アリール、芳香族複素環基、又はアリールアルキルを表す（かかるアリールアルキルのアリール部分、アリール、及び芳香族複素環基は、1～3個の同一又は異なる、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、又はニトロで置換されていてもよい。）。

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、同一又は異なって、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアルキル、シアノ、又はニトロを表す。又は、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>の中で隣接する2個の基が一緒になって、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成していてもよい。

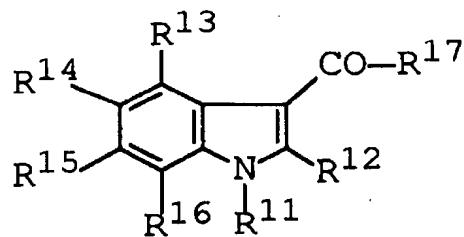
R<sup>7</sup>は、R<sup>8</sup>で置換されていてもよい環状アミノ、又はR<sup>9</sup>で置換されていてもよいアザビシクロアルキルアミノを表す。

R<sup>8</sup>は、アルキル、ハロアルキル、アシル、アリール、芳香族複素環基、又はアリールアルキルを表す（かかるアリールアルキルのアリール部分、アリール、及び芳香族複素環基は、1～3個の同一又は異なる、ハロゲン、アルキル、アリールアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アシルアミノ、ジアルキルアミノスルホニルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、又はニトロで置換されていてもよい。）。

$R^9$ は、アルキル、アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、アシル、アルキルスルホニル、又はアリールスルホニルを表す(かかるアリールアルキルのアリール部分、及びアリールスルホニルのアリール部分は、ハロゲン又はアルキルで置換されていてもよい。)。

5 上記の式〔1〕で表される化合物がメサンギウム細胞増殖抑制作用を有し、腎炎の治療に有用であることは、知られていない。

本発明にかかる化合物〔1〕の中で好ましい化合物は、次の式〔1a〕で表されるアミド誘導体であって、次の(A)又は(B)の場合のいずれかであるアミド誘導体である。



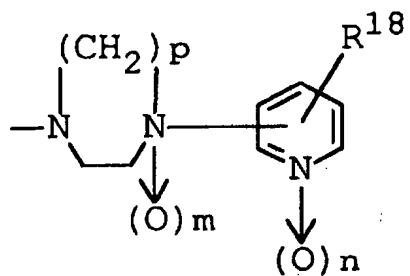
[1a]

10

(A)  $R^{11}$ 及び $R^{12}$ は、同一又は異なって、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、アリール、芳香族複素環基、又はアリールアルキルを表す(かかるアリールアルキルのアリール部分、アリール、及び芳香族複素環基は、1~3個の同一又は異なる、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、又はニトロで置換されていてもよい。)。

15  $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 及び $R^{16}$ は、同一又は異なって、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアルキル、シアノ、又はニトロを表す。又は、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、及び $R^{16}$ の中で隣接する2個の基が一緒になって、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成していてもよい。

20  $R^{17}$ は、次の式〔2〕で表される基を表す。



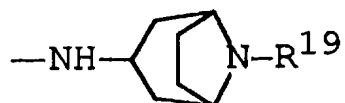
$R^{18}$  は、水素、ハロゲン、アルキル、アリールアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アシルアミノ、ジアルキルアミノスルホニルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、又はニトロを表す。mは、0又は1を表す。nは、0又は1を表す。pは、2又は3を表す。

(B)  $R^{11}$  は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、アシル、アリール、芳香族複素環基、又はアリールアルキルを表す（かかるアリールアルキルのアリール部分、アリール、及び芳香族複素環基は、1～3個の同一又は異なる、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、又はニトロで置換されていてもよい。）。

$R^{12}$  は、アリール又は芳香族複素環基を表す（かかるアリール、芳香族複素環基は、1～3個の同一又は異なる、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、又はニトロで置換されていてもよい。）。

$R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 及び $R^{16}$ は、同一又は異なって、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアルキル、シアノ、又はニトロを表す。又は、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、及び $R^{16}$ の中で隣接する2個の基が一緒になって、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成していてもよい。

$R^{17}$  は、次の式〔3〕で表される基を表す。

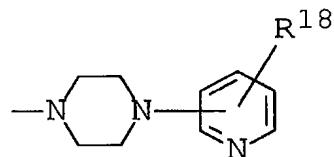


[3]

R<sup>19</sup>は、水素、アルキル、アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、アシル、アルキルスルホニル、又はアリールスルホニル(かかるアリールアルキルのアリール部分、及びアリールスルホニルのアリール部分は、ハログン又はアルキルで置換されていてもよい。)を表す。

本発明にかかる化合物〔1a〕の中で好ましい化合物は、(A)の場合及び(B)の場合いずれにおいても、R<sup>11</sup>がアルキルであり、R<sup>12</sup>がフェニル(かかるフェニルは、1～3個の同一又は異なる、ハログン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、又はニトロで置換されていてもよい。)であるアミド誘導体である。

本発明にかかる化合物〔1a〕の中でさらに好ましい化合物は、(A)の場合であり、R<sup>11</sup>がアルキルであり、R<sup>12</sup>がフェニルであり、R<sup>13</sup>、R<sup>15</sup>及びR<sup>16</sup>が水素であり、R<sup>14</sup>が水素又はアルキルであり、R<sup>17</sup>が次の式〔2a〕で表される基



[2a]

であり、R<sup>18</sup>が水素又はニトロであるアミド誘導体である。

本発明にかかる化合物〔1a〕の中で特に好ましい化合物としては、例えば、次の(1)～(17)のアミド誘導体が挙げられる。

(1) 1-(1,5-ジメチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル)-4-(2-ピリジル)ピペラジン、

(2) 1-(1,5-ジメチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル)-4-(3-ピリジル)ピペラジン、

- (3) 1 - (1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ピペラジン、  
(4) 1 - (1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン - 4 - オキシド、  
5 (5) 1 - (1, 5, 6 - トリメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (4 - ピリジル) ピペラジン、  
(6) 1 - (1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン、  
(7) 1 - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (4 - ピリジル) ピペラジン、  
10 (8) 1 - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ピペラジン、  
(9) 1 - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (2 - ピリジル) ホモピペラジン、  
15 (10) 1 - (1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (3 - ピリジル) ホモピペラジン、  
(11) 1 - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (3 - ピリジル) ホモピペラジン、  
(12) 1 - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン、  
20 (13) 1 - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - メタンスルホニルアミノ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン、  
(14) 1 - [1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル] - 4 - (5 - アセチルアミノ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン、  
25 (15) N - (endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ - 3 - イル) - 1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - カルボキサミド、  
(16) N - (endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オク

ター-3-イル) - 5-メトキシ-1-メチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド、

(17) N-(endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-1,6-ジメチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド。

本発明において、「アルキル」としては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1～7のもの、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチルが挙げられる。特に、直鎖状の炭素数1～3のものが好ましく、例えば、メチル、エチル、n-プロピルが挙げられる。

「ハロアルキル」、「アリールアルキル」、「(シクロアルキル)アルキル」、「アルコキシ」、「ハロアルコキシ」、「モノアルキルアミノ」、「ジアルキルアミノ」、「ジアルキルアミノスルホニルアミノ」、及び「アルキルスルホニル」のアルキル部分としては、前記のアルキルが挙げられる。

「(シクロアルキル)アルキル」のシクロアルキル部分としては、炭素数3～7のもの、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルが挙げられる。

「アルケニル」としては、直鎖又は分枝鎖状の炭素数2～7のもの、例えば、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、4-ヘプテニル、5-ヘプテニル、6-ヘプテニルが挙げられる。

「アリール」としては、炭素数6～10のもの、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルが挙げられる。

「アリールアルキル」のアリール部分としては、前記のアリールが挙げられる。

「アザビシクロアルキル」としては、炭素数3～8のもの、例えば、2-アザビシクロ[1.1.0]ブチル、1-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、

2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、7-アザビシクロ [2. 2. 1]  
ヘプチル、3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル、2-アザビシクロ [4.  
1. 0] ヘプチル、1-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、8-アザビシ  
クロ [3. 2. 1] オクチル、1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、2-  
5 アザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、4-アザビシクロ [5. 2. 0] ノニ  
ル、9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニルが挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、窒素、酸素及び硫黄から選択される1個から  
4個までのヘテロ原子を有する5～6員の芳香環基が挙げられる。芳香族複素  
環基の環構成原子が窒素原子、又は硫黄原子の場合、かかる窒素原子、硫黄原  
子はオキシドを形成してもよい。例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-  
10 ピロリル、2-フラニル、3-フラニル、2-チエニル、3-チエニル、2-  
オキサゾリル、2-チアゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、1H-  
1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1H-テトラゾール-5-イル、2-  
ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリジン-1-オキシド-2-イル、  
15 ピリジン-1-オキシド-3-イル、ピリジン-1-オキシド-4-イル、2-  
ピリミジニル、4-ピリミジニル、2-ピラジニル、1, 3, 5-トリアジン-  
2-イルが挙げられる。

「ハロゲン」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。  
「ハロアルキル」及び「ハロアルコキシ」のハロゲン部分としては、前記のハ  
20 ロゲンが挙げられる。「ハロアルキル」としては、例えば、トリフルオロメチ  
ル、2, 2, 2-トリフルオロエチルが挙げられる。「ハロアルコキシ」とし  
ては、例えば、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシが  
挙げられる。

「アシル」としては、炭素数1～11のもの、例えば、ホルミル、アセチル、  
25 プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-  
ナフトイルが挙げられる。

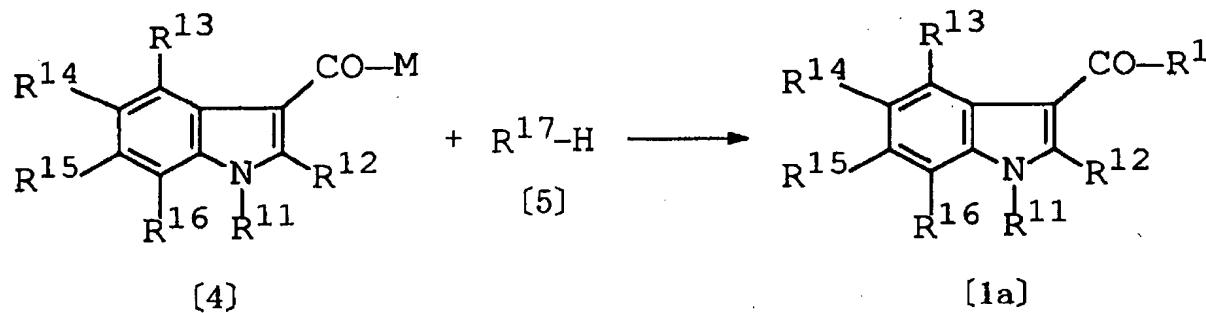
「アシルアミノ」のアシル部分としては、前記のアシルが挙げられる。例え  
ば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、1-ナフトイル  
アミノ、2-ナフトイルアミノが挙げられる。

「環状アミノ」としては、環構成原子として、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を、同一又は異なって、1個～2個含んでいてもよい、4～8員環基が挙げられる。環状アミノの環構成原子が窒素原子、又は硫黄原子の場合、かかる窒素原子、硫黄原子はオキシドを形成してもよい。例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジニル、3-メチルピペラジン-1-イル、ピペラジン-4-オキシド-1-イル、ホモピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリン-1, 1-ジオキシド-4-イル、イミダゾール-1-イル、チアゾリジン-3-イルが挙げられる。

上記式〔1〕で表される本発明に係る化合物は、W097/26252、W098/06715、BE901274A、GB2231265A、若しくはW000/44743号に記載された方法、又は以下に記載した方法により製造することができる。

上記式〔1a〕で表される本発明に係る化合物は、例えば、以下のようにして製造することができる。

インドール誘導体〔4〕とアミン〔5〕を反応させることによりアミド誘導体〔1a〕を製造することができる。



[式中、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>は、前記と同義である。Mは、ヒドロキシ又はハロゲン（塩素、臭素、ヨウ素など）、アルコキシ（メトキシなど）、アリールオキシ（p-ニトロフェノキシなど）、アルキルスルホキシ（メタンスルホキシなど）、アリールスルホキシ（トルエンスルホキシなど）、イミダゾリル、アルキルカルボキシ若しくはアリールカルボキシなどの脱離基を表す。]

具体的には、アミド誘導体〔1a〕は、インドール誘導体〔4〕（Mがヒド

ロキシ以外の前記の脱離基である場合)、例えば、酸ハライド、アルキルエステル、活性エステル、イミダゾリド又は混合酸無水物とアミン〔5〕を適宜反応させる方法、又はインドール誘導体〔4〕(Mがヒドロキシである場合)とアミン〔5〕を縮合剤(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、ベンゾトリアゾール-1-イルトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩、ジフェニルホスホリルアジド、プロパンリン酸無水物など)を用いて添加剤(N-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロー-1,2,3-トリアジンなど)の存在又は非存在下に直接結合させる方法により製造することができる。

酸ハライド(Mがハロゲンであるインドール誘導体〔4〕)を用いる場合、アミド誘導体〔1a〕は非プロトン性溶媒(例えば、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)などの極性溶媒、テトラヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、n-ヘキサンなどの炭化水素系溶媒など又はこれらの混合溶媒)中、塩基(例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、水素化ナトリウムなど)の存在下に-20～100℃で反応を行うことにより製造することができる。反応時間は、酸ハライド及びアミン〔5〕の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分～24時間が適当である。アミン〔5〕の使用量は酸ハライドに対して1～1.2倍モル量が好ましい。

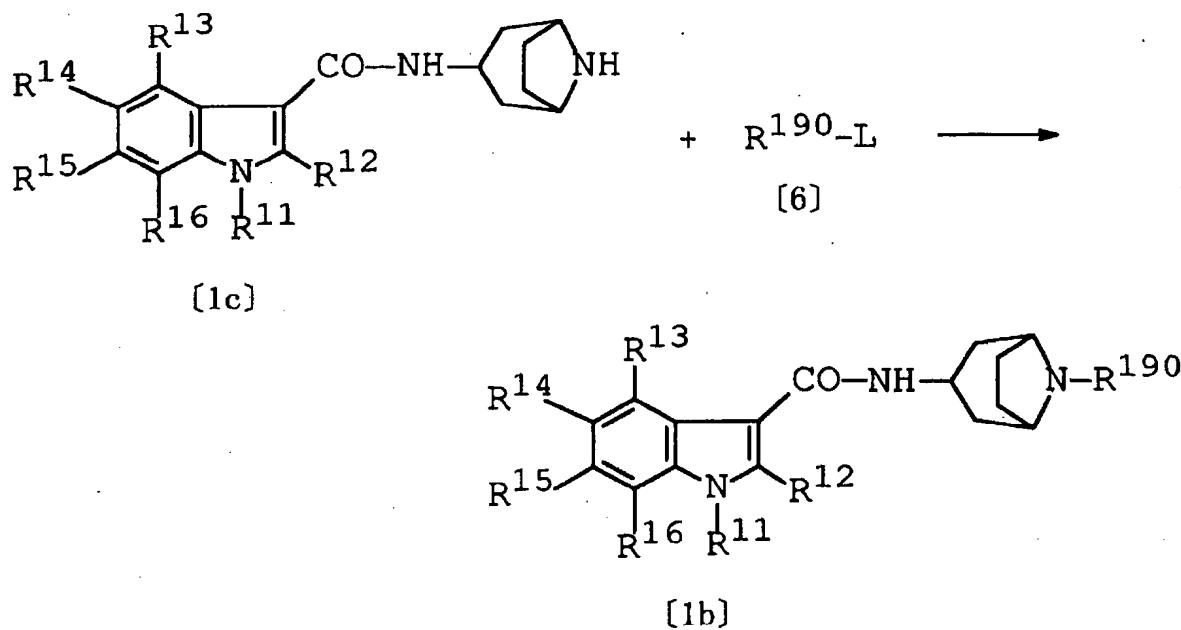
かかる酸ハライドは、インドール誘導体〔4〕(Mがヒドロキシである場合)とハロゲン化チオニル(塩化チオニル、臭化チオニルなど)を無溶媒又は前記と同じ非プロトン性溶媒中、前記と同じ塩基の存在又は非存在下に-20～100℃で反応することにより製造することができる。反応時間は、酸ハライドの種類、反応温度によって異なるが、通常、30分～24時間が適当である。ハロゲン化チオニルの使用量はインドール誘導体〔4〕に対して1倍モル以上を必要とし、

10倍モル以上などの大過剰量を用いることができる。

これらの反応において原料として用いられる、インドール誘導体〔4〕(Mがヒドロキシである場合)、アミン〔5〕は、公知化合物であるか、又は公知の方法に準じて若しくは参考例に示した方法で製造することができる。

5 縮合剤を用いる場合、アミド誘導体〔1a〕は前記と同じ非プロトン性溶媒中、前記と同じ塩基の存在又は非存在下に-20~100℃で反応を行うことにより製造することができる。反応時間は、縮合剤の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分~24時間が適当である。アミン〔5〕及び縮合剤の使用量はインドール誘導体〔4〕(Mがヒドロキシである場合)に対して1~1.2倍モル量が好ましい。

10 本発明に係る化合物〔1a〕の中で、R<sup>17</sup>が前記の式〔3〕であり、かつR<sup>19</sup>が水素以外の置換基である化合物〔1b〕は、インドール誘導体〔1c〕と化合物〔6〕を反応させることによっても製造することができる。



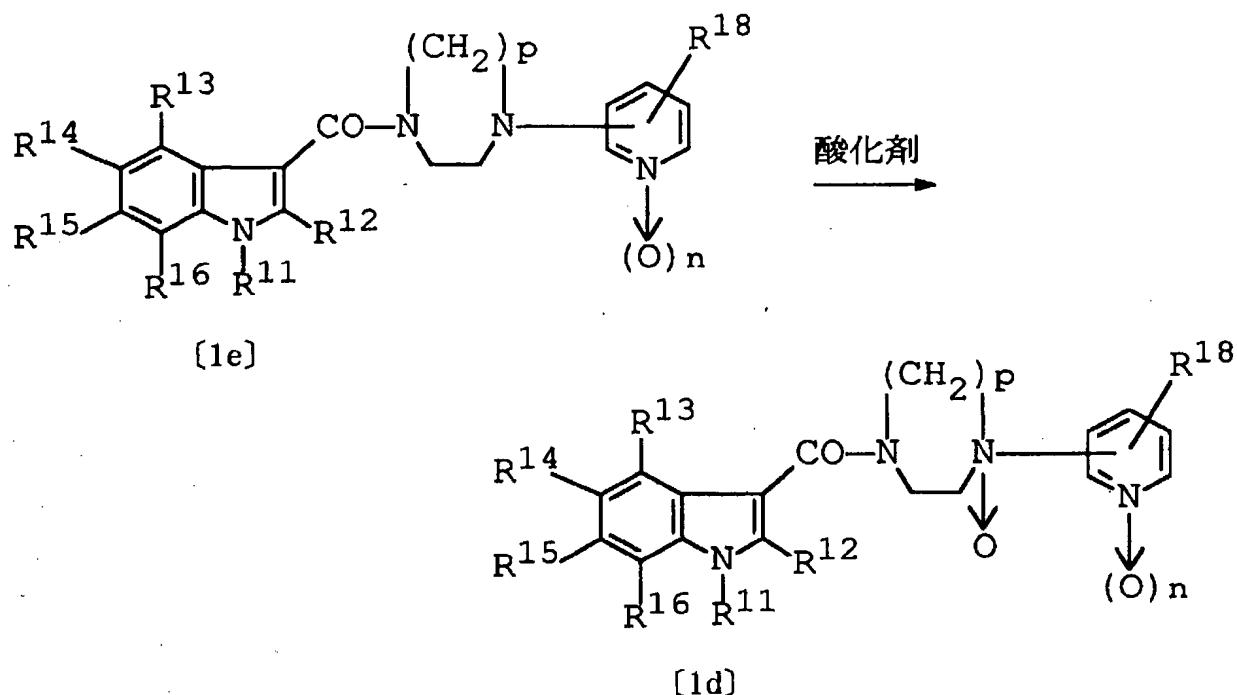
15 [式中、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>は、前記と同義である。R<sup>190</sup>は、水素以外のR<sup>19</sup>を表す。Lは、ハロゲン(塩素、臭素、ヨウ素など)、アルコキシ(メトキシなど)、アリールオキシ(p-ニトロフェノキシなど)、アル

キルスルホキシ（メタンスルホキシなど）、アリールスルホキシ（トルエンスルホキシなど）、イミダゾリル、アルキルカルボキシ又はアリールカルボキシなどの脱離基を表す。】

具体的には、アミド誘導体〔1 b〕はプロトン性溶媒（メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒）、又は前記の非プロトン性溶媒中、前記の塩基の存在下に-20～100°Cで反応を行うことにより製造することができる。反応時間は、化合物〔6〕の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分～24時間が適当である。化合物〔6〕の使用量はインドール誘導体〔1 c〕に対して1～1.2倍モル量が好ましい。

この反応において原料として用いられるインドール誘導体〔1 c〕は、上記のアミド誘導体〔1 a〕の製造反応によって製造することができる。

本発明に係る化合物〔1 a〕の中で、R<sup>17</sup>が前記の式〔2〕であり、かつmが1である化合物〔1 d〕は、インドール誘導体〔1 e〕と酸化剤（過安息香酸、m-クロロ過安息香酸、過酢酸などの有機過酸、又はtert-ブチルヒドロペルオキシド、tert-ペンチルヒドロペルオキシドなどのヒドロペルオキシド）を反応させることによっても製造することができる。



[式中、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>18</sup>、n、pは、前記と同義である。]

具体的には、アミド誘導体〔1d〕は前記のプロトン性溶媒又は非プロトン性溶媒中、-50～70℃で反応を行うことにより製造することができる。反応時間は、酸化剤の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分～24時間が適当である。酸化剤の使用量はインドール誘導体〔1e〕に対して1～1.2倍モル量が好ましい。

この反応において原料として用いられるインドール誘導体〔1e〕は、上記のアミド誘導体〔1a〕の製造反応によって製造することができる。

上記の本発明化合物の製造において、原料が反応させたくない置換基（例えば、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシなど）を有する場合には、原料をあらかじめ公知の方法により、保護基（例えばメトキシメチル、ベンジル、4-メトキシベンジル、4-, 4'-ジメトキシトリチル、アセチル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、フタロイル）で保護した後に反応に用い

るのが一般的である。反応後に、接触還元、アルカリ処理、酸処理などの公知の方法により保護基を脱離することができる。

本発明に係る化合物は、上記の反応混合物から通常の分離精製手段、例えば、抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーなどの手段を用いることにより単離精製することができる。  
5

本発明に係る化合物は遊離の塩基のまま医薬として用いることができるが、公知の方法により薬学的に許容される塩の形にして用いることもできる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸などの鉱酸の塩、酢酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、  
10 ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸の塩などを挙げることができる。 例えば、本発明にかかるアミド誘導体の塩酸塩は、アミド誘導体を塩化水素のアルコール溶液又はエーテル溶液に溶解することにより得ることができる。

本発明に係る化合物は、後記の試験例に示したように優れたメサンギウム細胞増殖抑制作用を有する。また、毒性が低い。このことから、本発明医薬組成物は優れた腎炎治療剤として有用であり、腎炎の中でも慢性糸球体腎炎、とりわけ増殖性糸球体腎炎の治療に有効である。  
15

本発明に係る化合物を医薬として投与する場合、本発明に係る化合物は、そのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば 0.1～  
20 99.5%、好ましくは 0.5～90% を含有する医薬組成物として、人を含む哺乳動物に投与することができる。

担体としては、固形、半固形又は液状の希釈剤、充填剤及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与する望ましい。本発明医薬組成物は、静脈内投与、経口投与、組織内投与、局所投与（経皮投与など）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。経口投与が特に好ましい。  
25

腎炎治療剤としての用量は、病気の性質と程度、年齢、体重などの患者の状態、投与経路などを考慮した上で設定することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明に係る化合物の有効成分量として、1日あたり、0.1～1000mg／ヒ

トの範囲、好ましくは 1~500mg/ヒトの範囲が一般的である。

場合によっては、これ以下で足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また 1 日 2~3 回に分割して投与することもできる。

#### 発明を実施するための最良の形態

5 以下に本発明化合物にかかる参考例、製造例、試験例及び製剤例を掲げて本発明を更に詳しく述べるが、本発明はこれらのみに限定されるものではない。

#### 参考例 1

##### N-メチル-4-メチルホルムアニリド

p-トルイジン 51.2 g (0.48 mol) とオルトギ酸メチル 76.5 g (0.72 mol) を濃硫酸 1.9 g (0.019 mol) の存在下、100°C で副生するメタノールを留去しながら、1 時間加熱攪拌した。更に 175°C で 1 時間攪拌した後、反応液を減圧蒸留した。無色油状物 21.9 g を得た。

沸点 103~107°C / 5 mmHg

#### 参考例 2

##### N-メチルトルイジン

N-メチル-4-メチルホルムアニリド 53.5 g (0.36 mol) を 10% 塩酸 163 ml 中 1 時間加熱環流した。反応液を冷却後、15% 水酸化カリウム水溶液でアルカリ性としエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し乾燥、濃縮した。得られた残さを減圧蒸留し、無色油状物 42.6 g を得た。沸点 100~103°C / 25 mmHg

#### 参考例 3

##### N-ニトロソ-N-メチルトルイジン

N-メチルトルイジン 42.3 g (0.35 mol) を濃塩酸 52 ml と氷 142 g の中に加え、次いで亜硝酸ナトリウム 24.1 g (0.35 mol) の水溶液 86 ml を反応温度が 10°C を越えないよう徐々に滴下した。更に 1 時間攪拌した後、酢酸エチルにて抽出し水洗、乾燥、濃縮した。得られた粗結晶を n-ヘキサンより再結晶し、黄色結晶 47.9 g を得た。

#### 参考例 4

##### 1-メチル-1-(4-メチルフェニル)ヒドラジン

亜鉛末 85.3 g (1.3 mol) を水 142 ml に懸濁し、N-ニトロゾー N-メチルトルイジン 47.8 g (0.32 mol) の酢酸溶液 90 ml を氷冷下、2.5 時間かけて滴下した。更に 2.5 時間室温で攪拌し、反応液をろ過した。不溶物を 10% 塩酸でよく洗浄した。母液を 40% 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、エーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム→クロロホルム：メタノール = 50 : 1）にて精製し、褐色油状物 33.3 g を得た。

#### 参考例 5

##### 1-メチル-1-(4-メチルフェニル)ヒドラジンの別途製造法

10 アルゴン気流下、ナトリウムアミド 2.14 g (54.9 mmol) の無水テトラヒドロフラン 40 ml の懸濁液に、氷冷下、p-トリルヒドラジン 6.38 g (52.3 mmol) の無水テトラヒドロフラン 20 ml 溶液を 80 分間で滴下した。反応液を室温まで戻し、アルゴンガスをバブリングさせながら 30 分間攪拌し、アンモニアを留去した。ほぼ茶色の均一溶液となったところで、再び 10 ~ 15°C に冷却し、ヨウ化メチル 7.79 g (54.9 mmol) の無水テトラヒドロフラン 20 ml 溶液を 80 分間で滴下した。そのまま 30 分間攪拌した後、反応液に氷を加え濃縮した。残さに水を加え酢酸エチルにて抽出し、乾燥、濃縮した。残さを減圧蒸留し、目的物 4.1 g を得た。沸点 61 ~ 63°C / 2 mmHg

参考例 5 と同様にして以下の化合物を製造した。

- 20 1-エチル-1-フェニルヒドラジン、  
 1-イソプロピル-1-フェニルヒドラジン、  
 1-ベンジル-1-フェニルヒドラジン。

#### 参考例 6

##### 1,5-ジメチル-2-フェニルインドール-3-カルボン酸エチル

25 1-メチル-1-(4-メチルフェニル)ヒドラジン 10.3 g (76 mmol) とベンゾイル酢酸エチル 14.5 g (76 mmol) を酢酸 40 ml 中、室温で終夜攪拌した。反応液に氷水と炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し乾燥、濃縮した。残さにポリリン酸 100 g を加え、50 ~ 60°C で 30 分間攪拌した。反応液を氷水にあけ、10% 水酸化

ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）にて精製し、淡黄色針状晶 6. 15 g を得た。

#### 参考例 7

5 1, 5-ジメチル-2-フェニルインドール-3-カルボン酸

1, 5-ジメチル-2-フェニルインドール-3-カルボン酸エチル 6. 15 g (21 mmol) と水酸化ナトリウム 8 g と水 35 ml をエタノール 80 ml に加え、終夜加熱環流した。反応液を濃縮し、2 N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。水層を 6 N-塩酸にて酸性とし、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）にて精製し、淡黄色結晶 5. 06 g を得た。

#### 参考例 8

1-(2-フルオロエチル)-2-フェニルインドール

15 水素化ナトリウム (60%) 0. 88 g をジメチルスルホキシド 40 ml に懸濁し、氷冷下、2-フェニルインドール 3. 86 g を加えた。これに 1-ブロモ-2-フルオロエタン 2. 79 g を滴下し、室温で 5 時間、60°C で 1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、水洗、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル = 20 : 1) にて精製し、淡黄色油状物として 4. 33 g を得た。

#### 参考例 9

1-(2-フルオロエチル)-2-フェニル-3-トリフルオロアセチルインドール

アルゴン気流下、1-(2-フルオロエチル)-2-フェニルインドール 4. 33 g のジメチルホルムアミド 20 ml 溶液に 0°C で無水トリフルオロ酢酸 4. 56 g を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、水洗、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶を n-ヘキサンで洗浄し、乾燥した。目的物を淡紫色粉末として 5. 28 g 得た。融点 130°C

#### 参考例 10

1 - (2 - フルオロエチル) - 2 - フェニルインドール - 3 - カルボン酸

1 - (2 - フルオロエチル) - 2 - フェニル - 3 - トリフルオロアセチルインドール 5. 28 g と水酸化カリウム 4. 42 g をエタノール (50 ml) - 水 (17 ml) に加え、2時間加熱環流した。冷却後、水を加え希塩酸で中和し、  
 5 酢酸エチルにて抽出した。有機層を水洗し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をエーテルにて洗浄した後、乾燥し淡黄色粉末 3. 65 g を得た。融点 230°C  
 参考例 11

ニコチノイル酢酸エチル

水素化ナトリウム (60%) 4. 96 g のテトラヒドロフラン 30 ml 懸濁液に炭酸ジエチル 9. 76 g を加え、10分間加熱環流した。これに 3 - アセチルピリジン 5. 00 g のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を 30 分間で滴下した後、  
 10 1. 5 時間加熱環流した。冷却後、氷水に注ぎ、希塩酸で中和し、酢酸エチルにて抽出し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し目的物を淡褐色油状物として 4. 11 g 得た。

参考例 11 と同様にして以下の化合物を製造した。

イソニコチノイル酢酸エチル、  
 2 - ナフトイル酢酸エチル、  
 (4 - メトキシベンゾイル) 酢酸エチル、  
 20 (3 - メトキシベンゾイル) 酢酸エチル、  
 (4 - メチルベンゾイル) 酢酸エチル、  
 (4 - ニトロベンゾイル) 酢酸エチル、  
 (4 - クロロベンゾイル) 酢酸エチル、  
 (4 - フルオロベンゾイル) 酢酸エチル、  
 25 (4 - ヒドロキシベンゾイル) 酢酸エチル、  
 (3 - トリフルオロメチルベンゾイル) 酢酸エチル、  
 2 - チオフェンカルボニル酢酸エチル。

上記の酢酸エチル誘導体を用いて、参考例 6 ~ 7 と同様にして、以下の化合物を製造した。

- 1 - メチル - 2 - (3 - ピリジル) インドール - 3 - カルボン酸、  
 1 - メチル - 2 - (4 - ピリジル) インドール - 3 - カルボン酸、  
 1 - メチル - 2 - (2 - ナフチル) インドール - 3 - カルボン酸、  
 1 - メチル - 2 - (3 - メトキシフェニル) インドール - 3 - カルボン酸、  
 5 1 - メチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) インドール - 3 - カルボン酸、  
 1, 5 - ジメチル - 2 - (4 - メチルフェニル) インドール - 3 - カルボン酸、  
 1, 5 - ジメチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) インドール - 3 - カルボン酸、  
 1 - メチル - 2 - (4 - クロロフェニル) インドール - 3 - カルボン酸、  
 1 - メチル - 2 - (4 - フルオロフェニル) インドール - 3 - カルボン酸、  
 10 1 - メチル - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) インドール - 3 - カルボン酸、  
 1 - メチル - 2 - (3 - トリフルオルメチル) インドール - 3 - カルボン酸、  
 1 - メチル - 2 - (チエニル) インドール - 3 - カルボン酸。

## 参考例 1 2

endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - アミン

15 ヒドロキシリルアミン塩酸塩 6. 0 g と酢酸ナトリウム 7. 2 g をメタノール 5. 0 m l に溶解し、1 時間攪拌した。これに、トロパノン 10. 0 g を加え更に 5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残さに水を加え、炭酸カリウムにてアルカリ性とした。クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。得られた粗結晶を n - ヘキサンで洗浄し、endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - オン オキシム 10. 0 g を得た。

20 水素化アルミニウムリチウム 4. 5 g を無水テトラヒドロフラン 8. 0 m l に懸濁させ、- 10 ~ - 20 °C で濃硫酸 5. 8 g の無水テトラヒドロフラン 1. 5 m l 溶液を約 30 分間で滴下した。更に室温で 3 時間攪拌した後、endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - オン オキシム 5. 0 g の無水テトラヒドロフラン 7. 5 m l 溶液を滴下し、40 °C で 1. 5 時間攪拌した。反応液を冷却し、含水エーテルを加え、析出した無機塩をセライトろ過により除き、エーテル層を分取した。乾燥、濃縮し、目的物 2. 0 g を褐色油状物として得た。

## 参考例 1 3

8 - ベンジル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - オン

2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン 25 g を 0. 1 N-塩酸 227 ml に加え、80°C にて 1 時間加熱攪拌した。10°C まで冷却し、アセトンジカルボン酸 30. 39 g と酢酸ナトリウム 18. 61 g および濃塩酸 17. 4 ml を加え攪拌した。これにベンジルアミン 22. 28 g を滴下し、室温で終夜攪拌した。

5 反応液を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、クロロホルムにて抽出した。有機層を水洗、乾燥後濃縮して目的物を茶褐色油状物として 41. 4 g 得た。

#### 参考例 1 4

##### 8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-オン オキシム

10 ヒドロキシアミン塩酸塩 3. 87 g と酢酸ナトリウム 4. 57 g をメタノール 50 ml に加え、30 分間攪拌した後、8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-オン 10 g を加え 5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、炭酸カリウムと水を加えアルカリ性としクロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた粗結晶を n-ヘキサンで洗浄し、白色結晶 7. 8 g を得た。

#### 参考例 1 5

##### 8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-アミン

20 アルゴン気流下、水素化アルミニウムリチウム 17. 04 g のテトラヒドロフラン 250 ml の懸濁液に、-20°C で濃硫酸 22. 02 g のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液をゆっくり滴下した。室温に戻し 1 時間攪拌した後、8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-オン オキシム 25. 85 g のテトラヒドロフラン 200 ml 溶液を 1 時間で滴下し、更に室温で 1 時間攪拌した。反応液に含水エーテルを加え、反応をクエンチした後、セライトろ過した。母液を濃縮しオレンジ色油状物を 20. 4 g 得た。

#### 参考例 1 6

##### 8-ベンジル-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン

25 8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-アミン 20. 4 g をクロロホルム 200 ml に溶解し、トリエチルアミン 9. 57 g を加えた。こ

れに氷冷下、ジ-tert-ブチルジカルボネート 20. 58 g のクロロホルム 50 ml 溶液を滴下し、室温にて 16 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 5 : 1）にて精製し、白色結晶 18. 14 g を得た。

5 参考例 17

3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

8-ベンジル-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンをメタノール 400 ml に溶解し、ギ酸 25. 80 g と 10% パラジウム炭素 5 g を加えた。室温にて 16 時間攪拌した後、触媒をろ過して除いた。母液に水酸化ナトリウム水溶液を加え、アルカリ性としクロロホルムにて抽出した。有機層を乾燥、濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 5 : 1）にて精製し、褐色油状物 12 g を得た。

15 参考例 18

8-ベンジルオキシカルボニル-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン 12 g とトリエチルアミン 5. 93 g を塩化メチレン 100 ml に溶解し、氷冷下、ベンジルクロロホルムート 9. 99 g を滴下した。室温で 16 時間攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を乾燥、濃縮し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）にて精製し、無色油状物 17 g を得た。

参考例 19

endo-8-ベンジルオキシカルボニル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン

8-ベンジルオキシカルボニル-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン 17 g を塩化メチレン 50 ml に溶解し、氷冷下、トリフルオロ酢酸 50 ml を滴下した。室温で 3 時間攪拌した後、

反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を乾燥、濃縮し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=15:1）にて分離、精製し、endo体のみを微黄色油状物（7.2g）として得た。

5 参考例 20

1-(5-ニトロ-2-ピリジル) ホモピペラジン

ホモピペラジン 6.01 g (0.06 mmol) をトルエン 30 ml に溶解し、氷冷下、2-クロロ-5-ニトロピリジンを少量ずつ加えた。更に、トルエン 50 ml を加え、室温にて 15 分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと 2 N-水酸化ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた粗結晶をイソプロピルエーテルにて洗浄し黄色結晶 4.03 g を得た。

参考例 20 と同様にし、100°Cで5時間加熱することにより以下の化合物を製造した。

15 1-(5-カルボメトキシ-2-ピリジル) ホモピペラジン

参考例 21

1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-ニトロ-2-ピリジル) ホモピペラジン

1-(5-ニトロ-2-ピリジル) ホモピペラジン 3.00 g (13.5 mmol) を塩化メチレン 50 ml に溶解し、トリエチルアミン 4.10 g (40.6 mmol) を加えた。次いで氷冷下、ベンジルクロロホルムート (30~35% トルエン溶液) 9.20 g を滴下し、0°Cで1時間、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムにて抽出した。有機層を乾燥、濃縮して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2:3) にて精製し、目的物 3.43 g を得た。

参考例 22

1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-アミノ-2-ピリジル) ホモピペラジン

1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン 2.15 g を濃塩酸 20 ml とエタノール 10 ml に溶解し、氷冷下、塩化すず(II)二水和物 6.81 g の水溶液 10 ml を徐々に滴下した。0 °C で 30 分間、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、生じた沈殿をセライトで濾過し、濾液をクロロホルムにて抽出した。有機層を乾燥し、濃縮して紫色油状物 2.06 g を得た。

## 参考例 23

1 - (5 - ジメチルアミノ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン

1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - (5 - アミノ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン 1.47 g を 1 % 酢酸 - メタノール溶液 30 ml に溶解し、37 % ホルマリンを加え室温で 1 時間攪拌した。次いで水素化シアノホウ素ナトリウム 1.70 g を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に氷冷下、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、減圧下、メタノールを留去した。残さをクロロホルムにて抽出し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、黄色油状物 1.45 g を得た。これを、10 % パラジウム炭素による水素添加で脱保護し、目的物を 0.80 g 得た。

## 参考例 24

1 - (5 - メタンスルホニアミノ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン

1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - (5 - アミノ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン 500 mg を塩化メチレン 15 ml に溶解し、トリエチルアミン 209 mg を加えた。氷冷下、メタンスルホニルクロライド 210 mg の塩化メチレン溶液 5 ml を滴下し、3 時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムにて抽出し、乾燥、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) にて精製し、油状物 469 mg を得た。これを、10 % パラジウム炭素による水素添加で脱保護し、目的物を 539 mg 得た。

参考例 24 と同様にして以下の化合物を製造した。

- 1 - (5-メタンスルホンアミノ-2-ピリジル) ピペラジン、  
 1 - (5-ジメチルスルファモイルアミノ-2-ピリジル) ピペラジン、  
 1 - (5-アセチルアミノ-2-ピリジル) ホモピペラジン、  
 1 - (5-ジメチルスルファモイルアミノ-2-ピリジル) ホモピペラジン。

## 5 参考例 2 5

1 - (2-ピリジル) ホモピペラジン

アルゴン気流下、2-ブロモピリジン 20.0 g (0.13 mol) をトルエン 200 ml に溶解し、ホモピペラジン 76.32 g (0.76 mol)、酢酸パラジウム (II) 29 mg (0.13 mmol)、トリ(t-ブチル)ホスファイン 103 mg (0.51 mmol)、t-ブロトキシナトリウム 16.65 g (0.17 mol) を順次加えた。120°C に加熱し終夜攪拌した。反応液を冰水に注ぎ、クロロホルムにて 5 回抽出した。有機層を乾燥、濃縮し、得られた残さを減圧蒸留した。目的物を黄色油状物として 17.28 g 得た。

15 沸点 125-130°C / 8 mmHg

参考例 2 5 と同様にして以下の化合物を製造した。

- 1 - (3-ピリジル) ピペラジン、  
 1 - (4-ピリジル) ピペラジン、  
 1 - (3-ピリジル) ホモピペラジン。

## 20 参考例 2 6

1 - (2-ピリジル)-4-トリフルオロアセチルホモピペラジン

1 - (2-ピリジル) ホモピペラジン 0.50 g をメタノール 10 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸エチル 0.48 g とトリエチルアミン 0.34 g を加えた。室温で終夜攪拌した後、反応液にクロロホルムを加え、水、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して無色油状物 0.77 g を得た。

## 参考例 2 7

2 - (4-トリフルオロアセチルホモピペラジン-1-イル) ピリジン-5-スルホニルクロライド

1-(2-ピリジル)-4-トリフルオロアセチルホモピペラジン0.77gをクロロホルム3mlに溶解し、クロロスルホン酸1.32gを加え、終夜加熱還流した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を乾燥、濃縮して褐色結晶0.46gを得た。

5 参考例 28

N,N-ジエチル 2-(4-トリフルオロアセチルホモピペラジン-1-イル)ピリジン-5-スルホンアミド

2-(4-トリフルオロアセチルホモピペラジン-1-イル)ピリジン-5-スルホニルクロライド0.25gを塩化メチレン5mlに溶解し、室温下、ジエチルアミン0.10gを加え2時間攪拌した。反応液を水にて洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製し、褐色結晶0.21gを得た。

参考例 29

N,N-ジエチル 2-(ホモピペラジン-1-イル)ピリジン-5-スルホンアミド

N,N-ジエチル 2-(4-トリフルオロアセチルホモピペラジン-1-イル)ピリジン-5-スルホンアミド0.21gをメタノールに溶解し、炭酸ナトリウム0.27gを水3mlに溶解したものを加え、室温下、終夜攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、飽和重曹水、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し褐色油状物0.14gを得た。

参考例 30

2-クロロ-5-ベンジルオキシピリジン

2-クロロ-5-ヒドロキシピリジン300mgをジメチルホルムアミド20mlに溶解し、炭酸カリウム476mgとベンジルクロライド472mgを加え、75℃に加熱し3時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を乾燥、濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製し、

淡黄色油状物 527 mg を得た。

### 参考例 3 1

#### 1 - (5 - ヒドロキシ - 2 - ピリジル) ピペラジン

アルゴン気流下、2 - クロロ - 5 - ベンジルオキシピリジン 520 mg のトルエン溶液 10 ml にピペラジン 1.19 g、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) 37 mg、1,3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン 38 mg、t - ブトキシナトリウム 313 mg を順次加えた。90°C に加熱し、終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、乾燥、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール : アンモニア = 30 : 1 : 0.1) にて精製し、褐色油状物として 498 mg を得た。これを、常圧、室温にて 10% パラジウム炭素による水素添加を行ない、目的物を無色油状物として 248 mg 得た。

### 製造例 1

#### 1 - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

1,5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - カルボン酸 3.00 g をジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (以下、WSCD · HCl という) 2.38 g と 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.68 g を加え、30 分間攪拌した。次いで 1 - (2 - ピリジル) ピペラジン 2.00 g を加え終夜攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルにて抽出し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し、白色結晶を得た。これをメタノールに溶解し、1 M 塩化水素 / エーテル 9 ml を加え乾固し、目的物 (4.2 g) をアモルファスとして得た。

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O · HCl · H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C: 67.16 H: 6.29 N: 12.05

実測値 (%) C: 67.19 H: 6.15 N: 12.05

### 製造例 2

#### 1 - [1 - (2 - フルオロエチル) - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボ

ニル] - 4 - (2-ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

1 - (2-フルオロエチル) - 2-フェニルインドール - 3-カルボン酸

1. 13 g をジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、W S C D · H C l 0. 92 g と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0. 65 g を加え、1 時間攪拌した。次

5 いで 1 - (2-ピリジル) ピペラジン 0. 78 g を加え終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残さに水を加え、酢酸エチルにて抽出し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、無色アモルファスを得た。これをメタノールに溶解し、1 M 塩化水素 / エーテル 3 ml を加え乾固し、目的物 (1. 13 g) を淡黄色粉末として得た。融

10 点 131 °C

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O·HCl·2H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C: 62.33 H: 6.04 N: 11.18

実測値 (%) C: 62.73 H: 6.21 N: 11.91

製造例 3

15 endo- (8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-3-イル) - 1-メチル-

2-フェニルインドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

工程 1

endo- (8-ベンジルオキシカルボニル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-3-イル) - 1-メチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド

20 1-メチル-2-フェニルインドール-3-カルボン酸 3. 16 g をジメチルホルムアミド 80 ml に溶解し、W S C D · H C l 2. 65 g と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1. 87 g を加え、30 分間攪拌した。次いで endo-8-ベンジルオキシカルボニル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-アミン 3. 6 g を加え終夜攪拌した。反応液を水に注ぎクロロホルムにて抽出し、乾燥、濃縮した。得られた粗結晶を n-ヘキサンで洗浄し、白色結晶を 5. 8 g を得た。

工程 2

N- (endo-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-3-イル) - 1-メチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

endo-(8-ベンジルオキシカルボニル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-3-イル)-1-メチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド 5.8 g をエタノール 200 ml と塩化メチレン 50 ml の混合溶媒に溶解し、10%パラジウム炭素 500 mg を加え、常圧で 10 時間水素添加した。反応液をろ過して触媒を除き、母液を濃縮した。得られた粗結晶をエーテルにて洗浄し白色結晶 3.4 gを得た。このうち 200 mg を塩化水素／エーテルにて塩酸塩とし、目的物 (150 mg)を得た。融点 298 °C。

E I - M S m/z : 359 [M]<sup>+</sup>

#### 製造例 4

endo-(8-アリル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-3-イル)-1-メチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

endo-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-3-イル)-1-メチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド 200 mg をエタノール 5 ml に溶解し、炭酸カリウム 384 mg と臭化アリル 74 mg を加え、60 °C で 2 時間加熱攪拌した。反応液をろ過し、母液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を乾燥、濃縮し残さをカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) にて精製した。得られた無色油状物を塩化水素／エーテルにて塩酸塩とし、目的物 (130 mg)を得た。

融点 155 °C。

E I - M S m/z : 399 [M]<sup>+</sup>

#### 製造例 5

1-(1-メチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル)-4-(2-ピリジル)ピペラジン-4-オキシド

1-(1-メチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル)-4-(2-ピリジル)ピペラジン 2.38 g を塩化メチレン 12 ml に溶解した。氷冷下、m-クロロ過安息香酸 1.24 g を加え 1 時間攪拌した後、室温に戻し終夜攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンにて抽出し、水洗、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) にて精製し、淡褐色アモルファスを得た。酢酸エチルより再結晶し、目的物

1. 75 g を淡黄色粉末として得た。融点 152°C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·1.5H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:68.32 H: 6.19 N:12.75

実測値 (%) C:67.97 H: 6.22 N:12.51

5 製造例 1 と同様にして、以下の製造例 6～42、44～53、55～83、86～91、93、95～102、107～110、及び 115～184 の化合物を製造した。

製造例 3 と同様にして、以下の製造例 92、及び 111～114 の化合物を製造した。

10 製造例 4 と同様にして、以下の製造例 84、85、94、103、104、105 及び 106 の化合物を製造した。

製造例 5 と同様にして、以下の製造例 43 及び 54 の化合物を製造した。

#### 製造例 6

1 - (1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 171～172°C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O·HCl·1.5H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:65.28 H: 6.14 N:12.18

実測値 (%) C:65.23 H: 5.92 N:12.12

#### 20 製造例 7

1 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 236°C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O·HCl·0.75H<sub>2</sub>O として)

25 計算値 (%) C:62.44 H: 5.34 N:11.65

実測値 (%) C:62.43 H: 5.30 N:11.52

#### 製造例 8

1 - [1 - メチル - 2 - (4 - フルオロフェニル) インドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 222 °C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O·HCl·H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:64.03 H: 5.59 N:11.95

実測値 (%) C:64.40 H: 5.64 N:11.83

5 製造例 9

1 - (6 - フルオロ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン 二塩酸塩

融点 256 °C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O·2HCl·0.5H<sub>2</sub>O として)

10 計算値 (%) C:60.49 H: 5.28 N:11.29

実測値 (%) C:60.26 H: 5.38 N:11.02

製造例 10

1 - (5 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

15 融点 216 °C

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·HCl·1.2H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:64.44 H: 6.12 N:11.56

実測値 (%) C:64.59 H: 5.93 N:11.21

製造例 11

20 1 - [1, 5 - ジメチル - 2 - (4 - フルオロフェニル) インドール - 3 - イルカルボニル] - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン 二塩酸塩

融点 159 °C

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O·2HCl·0.75H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:60.64 H: 5.58 N:10.88

25 実測値 (%) C:60.77 H: 5.49 N:10.53

製造例 12

1 - [1 - メチル - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) インドール - 3 - イルカルボニル] - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 272 °C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·HCl として)

計算値 (%) C:66.88 H: 5.61 N:12.48

実測値 (%) C:66.45 H: 5.60 N:12.35

製造例 1 3

5 1 - (1 - イソプロピル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 283°C

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O·HCl として)

計算値 (%) C:70.35 H: 6.34 N:12.15

10 実測値 (%) C:70.16 H: 6.48 N:12.13

製造例 1 4

1 - (1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (3 - ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 277°C

15 元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O·HCl·0.9H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:66.85 H: 6.01 N:12.47

実測値 (%) C:67.05 H: 5.92 N:12.44

製造例 1 5

1 - (1, 5, 6 - トリメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 174°C

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O·HCl·2.5H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:64.08 H: 6.77 N:11.07

実測値 (%) C:64.20 H: 6.44 N:11.06

25 製造例 1 6

1 - (7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン 二塩酸塩

融点 136°C

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·2HCl·0.8H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:60.77 H: 5.81 N:10.90

実測値 (%) C:60.82 H: 6.11 N:10.82

製造例 1 7

1 - (6 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン 二塩酸塩

融点 138 °C

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · 2HCl · 1.25H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:59.83 H: 5.88 N:10.74

実測値 (%) C:59.92 H: 5.83 N:10.78

10 製造例 1 8

1 - (1, 6 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 168 - 169 °C

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O · HCl · 2.5H<sub>2</sub>O として)

15 計算値 (%) C:63.47 H: 6.55 N:11.39

実測値 (%) C:63.38 H: 6.26 N:11.33

製造例 1 9

1 - [1 - メチル - 2 - (3 - ピリジル) インドール - 3 - イルカルボニル] - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン 二塩酸塩

20 融点 194 °C

元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O · 2HCl · 5.1H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:51.27 H: 6.31 N:12.36

実測値 (%) C:51.29 H: 6.01 N:11.90

製造例 2 0

25 1 - (5 - フルオロ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 131 °C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O · HCl · 1.5H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:58.37 H: 5.49 N:10.89

実測値 (%) C:58.51 H: 5.35 N:10.87

製造例 2 1

1 - [1 - メチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) インドール - 3 - イルカルボニル] - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン 二塩酸塩

5 融点 133 °C

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · 2HCl · H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:60.35 H: 5.84 N:10.83

実測値 (%) C:60.20 H: 6.03 N:10.93

製造例 2 2

10 1 - [1 - メチル - 2 - (2 - チエニル) インドール - 3 - イルカルボニル] - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン 二塩酸塩

融点 116 °C

元素分析値 (C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · 2HCl · 1.4H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:55.18 H: 5.39 N:11.19

15 実測値 (%) C:55.48 H: 5.27 N:10.89

製造例 2 3

2 - [1 - [4 - (1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) ピペラジニル] - 1 - オキシド

融点 113 °C

20 正イオン FAB-MS m/z: 413 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 2 4

1 - (1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (6 - ヒドロキシ - 2 - ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 177 °C

25 元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · HCl · 1.9H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:62.15 H: 6.01 N:11.60

実測値 (%) C:62.43 H: 6.30 N:11.19

製造例 2 5

1 - (1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 -

(4-ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 331 °C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O·HCl·0.2H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:68.78 H: 5.86 N:12.83

5 実測値 (%) C:68.77 H: 5.80 N:12.85

製造例 2 6

1-(1-メチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル)-4-(5-メチル-2-ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 202 °C

10 元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O·HCl·1.8H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:65.14 H: 6.43 N:11.69

実測値 (%) C:65.35 H: 6.42 N:11.39

製造例 2 7

1-(4-クロロ-1-メチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル)-4-(2-ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 74 °C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O·HCl·H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:61.86 H: 5.40 N:11.54

実測値 (%) C:61.46 H: 5.79 N:11.48

20 製造例 2 8

1-(6-クロロ-1-メチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル)-4-(2-ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 92 °C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O·HCl·1.2H<sub>2</sub>O として)

25 計算値 (%) C:60.94 H: 5.36 N:11.37

実測値 (%) C:61.03 H: 5.47 N:11.60

製造例 2 9

1-(1-メチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル)-4-(5-メチル-2-ピリジル) ピペラジン 二塩酸塩

融点 249°C

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O·2HCl·1.5H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:61.18 H: 6.12 N:10.98

実測値 (%) C:61.12 H: 6.17 N:10.47

5 製造例 3 0

1 - (4 - フルオロ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 205°C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O·HCl·2.5H<sub>2</sub>O として)

10 計算値 (%) C:60.54 H: 5.89 N:11.30

実測値 (%) C:60.55 H: 5.73 N:11.35

製造例 3 1

1 - (7 - フルオロ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

15 融点 255°C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O·HCl·2H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:61.66 H: 5.80 N:11.51

実測値 (%) C:61.52 H: 5.60 N:11.38

製造例 3 2

20 1 - (1 - エチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 233°C

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O·HCl·0.5H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:68.49 H: 6.19 N:12.29

25 実測値 (%) C:68.36 H: 6.19 N:12.29

製造例 3 3

1 - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (3 - ピリジル) ピペラジン 二塩酸塩

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O·2HCl·3H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:58.10 H: 6.38 N:10.42

実測値 (%) C:58.15 H: 6.07 N:10.33

### 製造例 3 4

1 - (1, 5-ジメチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル) - 4 -

(4-ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 322°C

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O·HCl·0.5H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:68.49 H: 6.19 N:12.29

実測値 (%) C:68.75 H: 6.02 N:12.40

### 10 製造例 3 5

1 - [1 - (2-フルオロエチル) - 2-フェニルインドール-3-イルカルボニル] - 4 - (5-メチル-2-ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 151°C

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O·HCl·2H<sub>2</sub>O として)

15 計算値 (%) C:62.97 H: 6.26 N:10.88

実測値 (%) C:63.09 H: 6.36 N:10.75

### 製造例 3 6

1 - [1 - (2-フルオロエチル) - 2-フェニルインドール-3-イルカルボニル] - 4 - (3-ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 217°C

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O·HCl·2.5H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:61.23 H: 6.13 N:10.99

実測値 (%) C:61.29 H: 5.84 N:11.00

### 製造例 3 7

1 - (1-エチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル) - 4 - (5-メチル-2-ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 132°C

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O·HCl·2.5H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:64.08 H: 6.77 N:11.07

実測値 (%) C:64.11 H: 6.68 N:11.01

製造例 3 8

1 - (1, 5, 6-トリメチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル) -  
4 - (3-ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

5 融点 260 °C

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O·HCl·0.7H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:68.47 H: 6.47 N:11.83

実測値 (%) C:68.51 H: 6.40 N:11.88

製造例 3 9

10 1 - (1, 5, 6-トリメチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル) -  
4 - (4-ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 342 °C

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O·HCl·0.5H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:69.00 H: 6.43 N:11.92

15 実測値 (%) C:68.72 H: 6.32 N:11.84

製造例 4 0

1 - (5-クロロ-1-メチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル) -  
4 - (3-ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 120 °C

20 元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O·HCl として)

計算値 (%) C:56.61 H: 5.89 N:10.56

実測値 (%) C:56.44 H: 5.62 N:13.15

製造例 4 1

1 - (5-クロロ-1-メチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル) -  
4 - (4-ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 216 °C

製造例 4 2

1 - [1, 5-ジメチル-2-(3-トリフルオロメチルフェニル) インドール -  
3-イルカルボニル] - 4 - (2-ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 264 °C

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O·HCl·H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C: 60.84 H: 5.30 N: 10.51

実測値 (%) C: 60.62 H: 5.48 N: 10.51

5 製造例 4 3

1 - (1, 5-ジメチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル) - 4 - (3-ピリジル) ピペラジン-4-オキシド

融点 188 °C

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·2.5H<sub>2</sub>O として)

10 計算値 (%) C: 66.22 H: 6.63 N: 11.88

実測値 (%) C: 66.23 H: 6.23 N: 11.51

製造例 4 4

1 - (5-フルオロ-1-メチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル) - 4 - (3-ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

15 融点 276 °C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O·HCl·H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C: 64.03 H: 5.59 N: 11.95

実測値 (%) C: 64.37 H: 5.60 N: 11.94

製造例 4 5

20 1 - (5-フルオロ-1-メチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル) - 4 - (4-ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 340 °C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O·HCl·H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C: 64.03 H: 5.59 N: 11.95

25 実測値 (%) C: 63.99 H: 5.53 N: 11.89

製造例 4 6

1 - (1, 6-ジメチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル) - 4 - (3-ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 199 °C

元素分析値 ( $C_{26}H_{26}N_4O \cdot HCl \cdot 1.2H_2O$  として)

計算値 (%) C: 66.64 H: 6.32 N: 11.96

実測値 (%) C: 66.42 H: 6.44 N: 11.73

#### 製造例 4 7

5 1 - (1, 6-ジメチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル) - 4 - (4-ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 333°C

元素分析値 ( $C_{26}H_{26}N_4O \cdot HCl$  として)

計算値 (%) C: 69.87 H: 6.09 N: 12.53

10 実測値 (%) C: 69.62 H: 6.18 N: 12.47

#### 製造例 4 8

1 - (1-メチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル) - 4 - (5-ニトロ-2-ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 258°C

15 元素分析値 ( $C_{25}H_{23}N_5O_3 \cdot HCl$  として)

計算値 (%) C: 62.83 H: 5.06 N: 14.65

実測値 (%) C: 62.94 H: 5.26 N: 14.59

#### 製造例 4 9

1 - (1-メチル-5, 6-メチレンジオキシ-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル) - 4 - (2-ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 207°C

元素分析値 ( $C_{26}H_{24}N_4O_3 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$  として)

計算値 (%) C: 61.96 H: 5.60 N: 11.12

実測値 (%) C: 62.16 H: 6.00 N: 11.02

#### 25 製造例 5 0

1 - [1-メチル-2 - (4-ピリジル) インドール-3-イルカルボニル] - 4 - (2-ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 233°C

元素分析値 ( $C_{24}H_{23}N_5O \cdot HCl \cdot H_2O$  として)

計算値 (%) C:63.78 H: 5.80 N:15.50

実測値 (%) C:64.08 H: 5.58 N:15.66

製造例 5 1

1 - [1 - メチル - 2 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) インドール - 3 - イル -  
カルボニル] - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 198 °C

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·HCl·2H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:61.30 H: 6.29 N:10.59

実測値 (%) C:61.45 H: 6.60 N:10.57

10 製造例 5 2

1 - (1, 4 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 -  
(2 - ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 210 °C

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O·HCl·H<sub>2</sub>O として)

15 計算値 (%) C:67.16 H: 6.29 N:12.05

実測値 (%) C:67.45 H: 6.11 N:12.24

製造例 5 3

1 - [1, 5 - ジメチル - 2 - (3 - メトキシフェニル) インドール - 3 - イル -  
カルボニル] - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

20 融点 137 °C

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·HCl·1.5H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:64.34 H: 6.40 N:11.12

実測値 (%) C:64.10 H: 6.79 N:11.02

製造例 5 4

1 - (1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 -  
(3 - ピリジル) ピペラジン - 4 - オキシド

融点 192 °C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:66.95 H: 6.29 N:12.49

実測値 (%) C:67.13 H: 6.20 N:12.26

製造例 5 5

1 - [1 - メチル - 2 - (2 - チエニル) インドール - 3 - イルカルボニル] -  
4 - (3 - ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

5 融点 237°C

元素分析値 (C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S·HCl·0.5H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C:61.67 H: 5.40 N:12.51

実測値 (%) C:61.41 H: 5.34 N:13.12

製造例 5 6

10 1 - [1, 5 - ジメチル - 2 - (4 - メチルフェニル) インドール - 3 - イルカルボニル] - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 237°C

製造例 5 7

15 1 - [1, 5 - ジメチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) インドール - 3 - イルカルボニル] - 4 - (2 - ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 198°C

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·HCl·1.5H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C:60.17 H: 5.63 N:13.49

実測値 (%) C:59.90 H: 5.66 N:13.28

20 製造例 5 8

1 - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ピペラジン 塩酸塩

融点 233°C

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·HCl·2.3H<sub>2</sub>Oとして)

25 計算値 (%) C:58.54 H: 5.78 N:13.13

実測値 (%) C:58.30 H: 5.33 N:13.04

製造例 5 9

1 - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - メタンスルホニアミノ - 2 - ピリジル) ピペラジン 二塩酸塩

融点 192 °C

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S·2HCl·2H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C: 52.94 H: 5.76 N: 11.43

実測値 (%) C: 52.79 H: 5.36 N: 11.56

5 製造例 6 0

N - (endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ - 3 - イル) - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - カルボキサミド 塩酸塩

融点 132 - 142 °C

元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O·HCl·3.5H<sub>2</sub>O として)

10 計算値 (%) C: 60.94 H: 7.46 N: 8.88

実測値 (%) C: 60.84 H: 7.23 N: 8.57

製造例 6 1

N - (endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ - 3 - イル) - 5 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - カルボキサミド 塩

15 酸塩

融点 210 °C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C: 65.56 H: 7.04 N: 9.17

実測値 (%) C: 65.59 H: 6.95 N: 9.18

20 製造例 6 2

N - (endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ - 3 - イル) - 1, 7 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - カルボキサミド 塩酸塩

融点 261 °C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O·HCl·2H<sub>2</sub>O として)

25 計算値 (%) C: 63.08 H: 7.19 N: 8.82

実測値 (%) C: 62.68 H: 7.03 N: 8.93

製造例 6 3

N - (endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ - 3 - イル) - 1, 6 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - カルボキサミド 塩酸塩

融点 142 °C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O·HCl·0.7H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C: 68.78 H: 7.25 N: 9.62

実測値 (%) C: 68.60 H: 7.26 N: 9.73

5 製造例 6-4

N - (endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-5-クロロ-1-メチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド 塩酸塩  
融点 247 °C

元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>C1N<sub>3</sub>O·HCl·2H<sub>2</sub>O として)

10 計算値 (%) C: 60.00 H: 6.50 N: 8.75

実測値 (%) C: 59.99 H: 6.34 N: 8.74

製造例 6-5

N - (endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-1-メチル-2-(4-ピリジル)インドール-3-カルボキサミド

15 融点 157 °C

元素分析値 (C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O として)

計算値 (%) C: 73.77 H: 7.00 N: 14.96

実測値 (%) C: 73.46 H: 7.11 N: 14.84

製造例 6-6

N - (endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-1-メチル-2-(3-ピリジル)インドール-3-カルボキサミド

融点 145 °C

元素分析値 (C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O·0.2H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C: 73.07 H: 7.04 N: 14.82

25 実測値 (%) C: 73.11 H: 6.97 N: 14.81

製造例 6-7

N - (endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-5-フルオロ-1-メチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

融点 315 °C

元素分析値 ( $C_{24}H_{26}FN_3O \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$  として)

計算値 (%) C: 65.97 H: 6.46 N: 9.62

実測値 (%) C: 66.03 H: 6.43 N: 9.56

5 製造例 6 8

N - (endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ - 3 - イル) - 1 - メチル - 2 - (2 - ナフチル) インドール - 3 - カルボキサミド

融点 185 °C

元素分析値 ( $C_{28}H_{29}N_3O \cdot 0.25H_2O$  として)

10 計算値 (%) C: 78.57 H: 6.95 N: 9.82

実測値 (%) C: 78.50 H: 7.00 N: 9.87

製造例 6 9

N - (endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ - 3 - イル) - 7 - クロロ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - カルボキサミド 塩酸塩

15 融点 156 - 157 °C

元素分析値 ( $C_{24}H_{26}ClN_3O \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$  として)

計算値 (%) C: 61.15 H: 6.41 N: 8.91

実測値 (%) C: 61.02 H: 6.14 N: 8.93

製造例 7 0

20 N - (endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ - 3 - イル) - 5 - ブロモ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - カルボキサミド 塩酸塩

融点 192 °C

元素分析値 ( $C_{24}H_{26}BrN_3O \cdot HCl \cdot 2.5H_2O$  として)

25 計算値 (%) C: 53.99 H: 6.04 N: 7.87

実測値 (%) C: 54.23 H: 5.69 N: 8.05

製造例 7 1

N - (endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ - 3 - イル) - 5 - シアノ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - カルボキサミド 塩酸塩

融点 328 - 329 °C

元素分析値 ( $C_{25}H_{26}N_4O \cdot HCl \cdot 1.25H_2O$  として)

計算値 (%) C: 65.64 H: 6.50 N: 12.25

実測値 (%) C: 65.37 H: 6.10 N: 12.13

5 製造例 7 2

N - (endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ - 3 - イル) -  
6 - クロロ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - カルボキサミド 塩酸塩

融点 184 °C

元素分析値 ( $C_{24}H_{26}ClN_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$  として)

10 計算値 (%) C: 60.00 H: 6.50 N: 8.75

実測値 (%) C: 60.27 H: 6.13 N: 9.12

製造例 7 3

N - (endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ - 3 - イル) -  
4 - クロロ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - カルボキサミド 塩酸塩

15 融点 308 - 309 °C

E I - MS m/z: 407 [M]<sup>+</sup>

製造例 7 4

N - (endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ - 3 - イル) -  
1 - メチル - 2 - (2 - チエニル) インドール - 3 - カルボキサミド 塩酸塩

20 融点 330 °C

元素分析値 ( $C_{22}H_{25}N_3OS \cdot HCl \cdot 0.25H_2O$  として)

計算値 (%) C: 62.84 H: 6.35 N: 9.90

実測値 (%) C: 62.84 H: 6.31 N: 9.85

製造例 7 5

25 N - (endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ - 3 - イル) -  
7 - フルオロ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - カルボキサミド 塩  
酸塩

融点 202 °C

元素分析値 ( $C_{24}H_{26}FN_3O \cdot HCl \cdot 1.6H_2O$  として)

計算値 (%) C:63.11 H: 6.66 N: 9.20

実測値 (%) C:62.93 H: 6.31 N: 9.05

製造例 7 6

N - (endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル) -

5 7-メトキシ-1-メチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

融点 234°C

E I - M S m/z : 403 [M]<sup>+</sup>

製造例 7 7

10 N - (endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル) -

6-フルオロ-1-メチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

融点 224°C

E I - M S m/z : 391 [M]<sup>+</sup>

15 製造例 7 8

N - (endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル) -

4-フルオロ-1-メチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

融点 259°C

20 E I - M S m/z : 391 [M]<sup>+</sup>

製造例 7 9

N - (endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル) -

6-メトキシ-1-メチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

25 融点 176°C

E I - M S m/z : 403 [M]<sup>+</sup>

製造例 8 0

N - (endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル) -

1-イソプロピル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

融点 301 °C

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O·HCl·H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C: 68.48 H: 7.51 N: 9.21

実測値 (%) C: 68.86 H: 7.33 N: 9.23

5 製造例 8 1

N - (endo - 8 - ベンジル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ - 3 - イル) - 1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - カルボキサミド 塩酸塩

融点 228 °C

E I - M S m/z : 463 [M]<sup>+</sup>

10 製造例 8 2

N - (endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ - 3 - イル) - 7 - ブロモ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - カルボキサミド 塩酸塩

融点 182 - 183 °C

元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>3</sub>O·HCl·1.5H<sub>2</sub>O として)

15 計算値 (%) C: 55.88 H: 5.86 N: 8.15

実測値 (%) C: 55.43 H: 5.43 N: 8.12

製造例 8 3

N - (endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - ブロモ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - カルボキサミド 塩酸塩

20 融点 183 °C

元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>3</sub>O·HCl·1.75H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C: 55.39 H: 5.91 N: 8.07

実測値 (%) C: 55.12 H: 5.32 N: 7.99

製造例 8 4

N - (endo - 8 - アセチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ - 3 - イル) - 1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - カルボキサミド

融点 226 - 231 °C

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·0.4H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C: 73.87 H: 7.11 N: 9.94

実測値 (%) C: 73.82 H: 6.97 N: 9.86

製造例 8 5

N - (endo - 8 - メタンスルホニル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ - 3 - イル) - 1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - カルボキサミド

5 融点 210 - 214 °C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S として)

計算値 (%) C: 66.49 H: 6.47 N: 9.30

実測値 (%) C: 66.21 H: 6.49 N: 9.13

製造例 8 6

N - (endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ - 3 - イル) - 1 - メチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) インドール - 3 - カルボキサミド 塩酸塩

融点 252 °C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C: 65.56 H: 7.04 N: 9.17

実測値 (%) C: 65.67 H: 7.09 N: 9.24

製造例 8 7

N - (endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ - 3 - イル) - 1 - メチル - 2 - (4 - クロロフェニル) インドール - 3 - カルボキサミド 塩酸塩

20 融点 263 °C

元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O·HCl·H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C: 62.34 H: 6.32 N: 9.09

実測値 (%) C: 62.14 H: 6.66 N: 9.10

製造例 8 8

N - (endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ - 3 - イル) - 4 - ブロモ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - カルボキサミド 塩酸塩

融点 322 °C

E I - M S m/z : 451 [M]<sup>+</sup>

製造例 8 9

N - (endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-1-メチル-2-(4-メチルフェニル)インドール-3-カルボキサミド塩酸塩

融点 268-269°C

5 正イオンFAB-MS m/z: 388 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 9 0

N - (endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-1-メチル-2-(4-フルオロフェニル)インドール-3-カルボキサミド塩酸塩

10 融点 302°C

正イオンFAB-MS m/z: 392 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 9 1

N - (endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-1-メチル-2-(4-ヒドロキシフェニル)インドール-3-カルボキサミド塩酸塩

15 融点 338°C

正イオンFAB-MS m/z: 390 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 9 2

N - (endo-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-1,5-ジメチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド塩酸塩

融点 323°C

元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O·HCl·2H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C: 64.63 H: 7.23 N: 9.42

実測値 (%) C: 64.80 H: 7.06 N: 9.44

25 製造例 9 3

N - (endo-8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-1-メチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド塩酸塩

融点 273°C

E I-MS m/z: 449 [M]<sup>+</sup>

## 製造例 9 4

N - (endo - 8 - ホルミル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクター - 3 - イル) -  
1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - カルボキサミド

融点 256°C

5 元素分析値 ( $C_{24}H_{25}N_3O_2$  として)

計算値 (%) C: 74.39 H: 6.50 N: 10.84

実測値 (%) C: 74.20 H: 6.53 N: 10.99

## 製造例 9 5

N - (endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクター - 3 - イル) -  
1, 5, 6 - トリメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - カルボキサミド 塩酸塩

融点 280°C

元素分析値 ( $C_{26}H_{31}N_3O \cdot HCl \cdot 1.25H_2O$  として)

計算値 (%) C: 67.81 H: 7.55 N: 9.12

実測値 (%) C: 67.81 H: 7.22 N: 9.27

## 15 製造例 9 6

N - (endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクター - 3 - イル) -  
1, 4, 5 - トリメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - カルボキサミド 塩酸塩

融点 264°C

E I - M S m/z: 401 [M]<sup>+</sup>

## 20 製造例 9 7

N - (endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクター - 3 - イル) -  
1 - メチル - 2 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) インドール - 3 - カルボ  
キサミド 塩酸塩

融点 230°C

25 元素分析値 ( $C_{25}H_{26}F_3N_3O \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$  として)

計算値 (%) C: 59.46 H: 5.99 N: 8.32

実測値 (%) C: 59.36 H: 5.78 N: 8.34

## 製造例 9 8

N - (endo - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクター - 3 - イル) -

1-メチル-2-(3-トリフルオロメトキシフェニル)インドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

融点 261 °C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·1.5H<sub>2</sub>Oとして)

5 計算値 (%) C: 57.64 H: 5.80 N: 8.07

実測値 (%) C: 58.04 H: 5.56 N: 8.36

製造例 9 9

N-(endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-1-メチル-2-(3-メトキシフェニル)インドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

10

融点 262 °C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C: 65.56 H: 7.04 N: 9.17

実測値 (%) C: 65.85 H: 6.79 N: 9.24

15 製造例 100

N-(endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-1-メチル-2-(4-ニトロフェニル)インドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

融点 244 °C

20 元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·HCl·2H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C: 58.71 H: 6.36 N: 11.41

実測値 (%) C: 58.68 H: 5.94 N: 11.33

製造例 101

N-(endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-1-ベンジル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

25 融点 131 °C

E I - M S m/z: 449 [M]<sup>+</sup>

製造例 102

N-(endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-

1-エチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

融点 192°C

E I -MS m/z : 387 [M]<sup>+</sup>

## 製造例 103

- 5 N-[endo-8-(4-メチル-3-ペンテニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル]-1,5ジメチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

融点 254°C

E I -MS m/z : 455 [M]<sup>+</sup>

## 10 製造例 104

- N-(endo-8-イソプロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-1-メチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

融点 303°C

E I -MS m/z : 401 [M]<sup>+</sup>

## 15 製造例 105

- N-(endo-8-シクロプロピルメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-1-メチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

融点 245°C

- 20 E I -MS m/z : 401 [M]<sup>+</sup>

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O·HCl·2H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:66.72 H: 7.47 N: 8.64

実測値 (%) C:66.84 H: 7.02 N: 8.58

## 製造例 106

- 25 N-[endo-8-(2,2,2-トリフルオロエチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル]-1-メチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

融点 247°C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O·HCl·1.5H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:59.46 H: 5.99 N: 8.32

実測値 (%) C:59.45 H: 5.94 N: 8.12

#### 製造例 107

N - (endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-1-メチル-2-(2-フルオロフェニル)インドール-3-カルボキサミド塩酸塩

融点 206°C

元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O·HCl·1.5H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C:63.36 H: 6.65 N: 9.24

実測値 (%) C:63.74 H: 6.57 N: 9.43

#### 製造例 108

N - (endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-1-メチル-2-(2-プロモフェニル)インドール-3-カルボキサミド塩酸塩

融点 252°C

元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>3</sub>O·HCl·0.75H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C:57.38 H: 5.72 N: 8.60

実測値 (%) C:57.43 H: 5.56 N: 8.44

#### 製造例 109

N - (endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-1-メチル-2-(3-ニトロフェニル)インドール-3-カルボキサミド塩酸塩

融点 191°C

元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·HCl·1.5H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C:59.81 H: 6.27 N: 11.62

実測値 (%) C:59.40 H: 5.94 N: 12.24

#### 25 製造例 110

N - (endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-1,5-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)インドール-3-カルボキサミド塩酸塩

融点 295°C

元素分析値 ( $C_{25}H_{28}FN_3O \cdot HCl \cdot H_2O$  として)

計算値 (%) C: 65.28 H: 6.79 N: 9.14

実測値 (%) C: 65.15 H: 6.42 N: 9.22

製造例 1 1 1

5 N - (endo-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル) - 5-クロロ-1-メチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

融点 365°C

E I - MS m/z : 393 [M]<sup>+</sup>

製造例 1 1 2

10 N - (endo-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル) - 1-メチル-2-(4-フルオロフェニル)インドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

融点 329°C

E I - MS m/z : 377 [M]<sup>+</sup>

製造例 1 1 3

15 N - (endo-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル) - 5-メトキシ-1-メチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

融点 350°C

E I - MS m/z : 389 [M]<sup>+</sup>

製造例 1 1 4

20 N - (endo-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル) - 1,6-ジメチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

融点 324°C

E I - MS m/z : 373 [M]<sup>+</sup>

製造例 1 1 5

25 N - (endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル) - 1,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)インドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

融点 304°C

元素分析値 ( $C_{25}H_{28}FN_3O \cdot HCl \cdot 0.75H_2O$  として)

計算値 (%) C:65.92 H: 6.75 N: 9.23

実測値 (%) C:65.74 H: 7.06 N: 8.74

### 製造例 1 1 6

N - (endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル) - 1, 5-ジメチル-2-(4-ヒドロキシフェニル)インドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

融点 343°C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·3.25H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:60.23 H: 7.38 N: 8.43

実測値 (%) C:60.25 H: 6.84 N: 8.68

### 製造例 1 1 7

N - (endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル) - 1, 5-ジメチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

融点 252°C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O·HCl·1.5H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:66.58 H: 7.38 N: 9.32

実測値 (%) C:66.12 H: 6.89 N: 9.81

E I - M S m/z : 387 [M]<sup>+</sup>

### 製造例 1 1 8

1 - (1-メチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル) - 4 - (2-ピリジル) ホモピペラジン 二塩酸塩

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O·2HCl·3H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C:58.10 H: 6.38 N: 10.42

実測値 (%) C:58.46 H: 6.34 N: 10.16

### 製造例 1 1 9

1 - (1, 5-ジメチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル) - 4 - (2-ピリジル) ホモピペラジン 塩酸塩

融点 191 - 194°C

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O·HCl·0.5H<sub>2</sub>O として)

計算値 (%) C: 69.00 H: 6.43 N: 11.92

実測値 (%) C: 69.17 H: 6.37 N: 11.97

製造例 1 2 0

1 - (1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) -

4 - (3 - ピリジル) ホモピペラジン 塩酸塩

融点 268 - 271 °C

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O·HClとして)

計算値 (%) C: 69.87 H: 6.09 N: 12.53

実測値 (%) C: 69.60 H: 6.20 N: 12.68

10 製造例 1 2 1

1 - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (3 - ピリジル) ホモピペラジン 塩酸塩

融点 214 - 217 °C

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O·HClとして)

計算値 (%) C: 70.35 H: 6.34 N: 12.15

実測値 (%) C: 70.30 H: 6.43 N: 12.26

製造例 1 2 2

1 - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - シアノ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン

融点 230 - 231 °C

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O·0.25H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C: 74.07 H: 6.10 N: 15.42

実測値 (%) C: 73.85 H: 6.04 N: 15.59

製造例 1 2 3

1 - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジル) ホモピペラジン 塩酸塩

融点 189 - 192 °C

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O·HClとして)

計算値 (%) C: 63.57 H: 5.33 N: 10.59

実測値 (%) C: 63.39 H: 5.31 N: 10.53

製造例 124

1 - [ 1, 5 - ジメチル - 2 - (4 - メチルフェニル) インドール - 3 -

5 イルカルボニル] - 4 - (2 - ピリジル) ホモピペラジン 塩酸塩

融点 167 - 170 °C

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O·HCl·0.75H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C: 68.84 H: 6.71 N: 11.47

実測値 (%) C: 68.64 H: 6.76 N: 11.28

10 製造例 125

1 - [ (1, 5 - ジメチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) インドール - 3 -

イル - カルボニル] - 4 - (2 - ピリジル) ホモピペラジン 塩酸塩

融点 247 - 249 °C

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·HCl·0.25H<sub>2</sub>Oとして)

15 計算値 (%) C: 63.52 H: 5.63 N: 13.72

実測値 (%) C: 63.89 H: 5.63 N: 13.48

製造例 126

1 - [ (1, 5 - ジメチル - 2 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル)

インドール - 3 - イルカルボニル] - 4 - (2 - ピリジル) ホモピペ

ラジン 塩酸塩

融点 155 - 158 °C

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.25H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C: 61.20 H: 5.23 N: 10.20

実測値 (%) C: 61.27 H: 5.16 N: 10.21

25 製造例 127

1 - [ (1, 5 - ジメチル - 2 - (2 - メトキシフェニル) インドール -

3 - イルカルボニル] - 4 - (2 - ピリジル) ホモピペラジン 塩酸塩

融点 181 - 184 °C

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·HCl·H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C: 66.07 H: 6.53 N: 11.01

実測値 (%) C: 66.22 H: 6.42 N: 10.99

製造例 128

1 - (5 - イソプロピル - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 -

イルカルボニル) - 4 - (2 - ピリジル) ホモピペラジン 塩酸塩

融点 149 - 153 °C

元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O · HCl · 0.5H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C: 69.93 H: 6.88 N: 11.25

実測値 (%) C: 69.98 H: 6.89 N: 10.91

10 製造例 129

1 - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン

融点 228 - 229 °C

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> · 0.25H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C: 68.41 H: 5.84 N: 14.77

実測値 (%) C: 68.38 H: 5.92 N: 14.57

製造例 130

1 - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - メチルピリジル - 2 - イル) ホモピペラジン

融点 148 - 150 °C

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>Oとして)

計算値 (%) C: 76.68 H: 6.89 N: 12.77

実測値 (%) C: 76.73 H: 6.99 N: 12.79

製造例 131

1 - [1, 5 - ジメチル - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) インドール - 3 - イルカルボニル] - 4 - (2 - ピリジル) ホモピペラジン

融点 265 - 266 °C

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>として)

計算値 (%) C: 73.61 H: 6.41 N: 12.72

実測値 (%) C:73.43 H: 6.57 N:12.58

製造例 1 3 2

1 - [1, 5 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) インドール - 3 - イル - カルボニル] - 4 - (2 - ピリジル) ホモピペラジン

5 融点 159 - 160 °C

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>として)

計算値 (%) C:73.98 H: 6.65 N:12.33

実測値 (%) C:74.14 H: 6.81 N:12.27

製造例 1 3 3

10 1 - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - ヒドロキシ - 2 - ピリジル) ピペラジン

融点 256 °C

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>として)

計算値 (%) C:73.22 H: 6.14 N:13.14

15 実測値 (%) C:73.03 H: 6.20 N:13.20

製造例 1 3 4

1 - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - ヒドロキシ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン

融点 242 °C

20 元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>として)

計算値 (%) C:73.61 H: 6.41 N:12.72

実測値 (%) C:73.53 H: 6.52 N:12.54

製造例 1 3 5

25 1 - (6 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イル) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) ホモピペラジン

融点 177 - 179 °C

元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>C<sub>1</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Sとして)

計算値 (%) C:67.62 H: 5.28 N:10.88

実測値 (%) C:67.70 H: 5.53 N:10.81

## 製造例 1 3 6

1 - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - プロピル - 2 - ピリミジニル) ホモピペラジン

融点 148 - 149 °C

5 元素分析値 ( $C_{29}H_{33}N_5O$ として)

計算値 (%) C: 74.49 H: 7.11 N: 14.98

実測値 (%) C: 74.26 H: 7.25 N: 14.85

## 製造例 1 3 7

1 - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - 2 - ピリミジニル) ホモピペラジン

10 融点 155 - 157 °C

元素分析値 ( $C_{27}H_{26}F_3N_5O$ として)

計算値 (%) C: 65.71 H: 5.31 N: 14.19

15 実測値 (%) C: 65.89 H: 5.47 N: 14.02

## 製造例 1 3 8

1 - (1 - ベンジル - 5 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (2 - ピリジル) ホモピペラジン

融点 163 - 164 °C

20 元素分析値 ( $C_{33}H_{32}N_4O$ として)

計算値 (%) C: 79.17 H: 6.44 N: 11.19

実測値 (%) C: 78.80 H: 6.56 N: 10.87

## 製造例 1 3 9

1 - (5 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) -

25 4 - (2 - ピリジル) ホモピペラジン

融点 242 - 243 °C

元素分析値 ( $C_{26}H_{26}N_4O$ として)

計算値 (%) C: 76.07 H: 6.38 N: 13.65

実測値 (%) C: 75.88 H: 6.49 N: 13.46

## 製造例 1 4 0

1 - (1 - カルボキシメチル - 5 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (2 - ピリジル) ホモピペラジン

融点 198 - 204 °C

5 元素分析値 ( $C_{28}H_{28}N_4O_3 \cdot 0.25H_2O$ として)

計算値 (%) C: 71.09 H: 6.07 N: 11.84

実測値 (%) C: 71.12 H: 6.14 N: 11.96

## 製造例 1 4 1

1 - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル] - 4 - (2 - ピリジル) ホモピペラジン

融点 127 - 130 °C

元素分析値 ( $C_{28}H_{30}N_4O_2$ として)

計算値 (%) C: 73.98 H: 6.65 N: 12.33

実測値 (%) C: 74.04 H: 6.84 N: 12.58

## 15 製造例 1 4 2

1 - [1 - メチル - 2 - (2 - メトキシフェニル) インドール - 3 - イルカルボニル] - 4 - (2 - ピリジル) ホモピペラジン 塩酸塩

融点 156 - 160 °C

元素分析値 ( $C_{27}H_{28}N_4O_2 \cdot HC1 \cdot 0.75H_2O$ として)

20 計算値 (%) C: 66.11 H: 6.27 N: 11.42

実測値 (%) C: 66.11 H: 6.69 N: 11.48

## 製造例 1 4 3

1 - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン

25 融点 124 - 126 °C

元素分析値 ( $C_{28}H_{30}N_4O_2$ として)

計算値 (%) C: 73.98 H: 6.65 N: 12.33

実測値 (%) C: 74.15 H: 6.76 N: 12.39

## 製造例 1 4 4

2-[4-(1,5-ジメチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル)ホモピペラジン-1-イル]ピリジン-5-カルボキサミド

融点 186-188°C

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>として)

5 計算値 (%) C:69.26 H: 6.43 N:14.42

実測値 (%) C:69.58 H: 6.29 N:14.44

製造例 145

1-[1-メチル-2-(2-ピリジル)インドール-3-イルカルボニル]-4-(2-ピリジル)ホモピペラジン

10 融点 132-134°C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>Oとして)

計算値 (%) C:72.97 H: 6.12 N:17.02

実測値 (%) C:73.00 H: 6.19 N:16.88

製造例 146

1-[1-メチル-2-(4-ピリジル)インドール-3-イルカルボニル]-4-(2-ピリジル)ホモピペラジン

融点 201-202°C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>Oとして)

計算値 (%) C:72.97 H: 6.12 N:17.02

20 実測値 (%) C:72.87 H: 6.27 N:16.82

製造例 147

1-[5-メチル-2-(3-メトキシフェニル)インドール-3-イルカルボニル]-4-(2-ピリジル)ホモピペラジン

融点 112-115°C

25 元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>として)

計算値 (%) C:73.61 H: 6.41 N:12.72

実測値 (%) C:73.12 H: 6.42 N:12.43

製造例 148

1-[5-メチル-2-(2-メチルフェニル)インドール-3-イル-

カルボニル]-4-(2-ピリジル)ホモピペラジン

融点 243-245°C

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>Oとして)

計算値 (%) C: 76.39 H: 6.65 N: 13.20

5 実測値 (%) C: 76.25 H: 6.64 N: 12.95

## 製造例 149

1-[2-(2-クロロフェニル)-5-メチルインドール-3-イル-カルボニル]-4-(2-ピリジル)ホモピペラジン

融点 237-238°C

10 元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>Oとして)

計算値 (%) C: 70.18 H: 5.68 N: 12.59

実測値 (%) C: 69.81 H: 5.69 N: 12.40

## 製造例 150

1-[2-(3-クロロフェニル)-5-メチルインドール-3-イル-カルボニル]-4-(2-ピリジル)ホモピペラジン

融点 241-244°C

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O·0.4H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C: 69.06 H: 5.75 N: 12.39

実測値 (%) C: 69.27 H: 5.53 N: 12.36

## 20 製造例 151

1-[1,5-ジメチル-2-(3-メトキシフェニル)インドール-3-イル-カルボニル]-4-(2-ピリジル)ホモピペラジン

融点 90-93°C

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·0.25H<sub>2</sub>Oとして)

25 計算値 (%) C: 73.26 H: 6.70 N: 12.20

実測値 (%) C: 73.16 H: 6.80 N: 12.00

## 製造例 152

1-[1,5-ジメチル-2-(2-メチルフェニル)インドール-3-イルカルボニル]-4-(2-ピリジル)ホモピペラジンカルボニル]-4-(2-ピリジル)ホモピペラジン

融点 90 - 96 °C

元素分析値 ( $C_{28}H_{30}N_4O \cdot 0.25H_2O$ として)

計算値 (%) C: 75.90 H: 6.94 N: 12.64

実測値 (%) C: 75.86 H: 7.03 N: 12.43

5 製造例 153

1 - [2 - (2 - クロロフェニル - 1, 5 - ジメチルインドール - 3 - イルカルボニル] - 4 - (2 - ピリジル) ホモピペラジン

融点 98 - 105 °C

元素分析値 ( $C_{27}H_{27}ClN_4O \cdot 0.25H_2O$ として)

10 計算値 (%) C: 69.97 H: 5.98 N: 12.09

実測値 (%) C: 70.12 H: 6.00 N: 11.94

製造例 154

1 - [2 - (3 - クロロフェニル - 1, 5 - ジメチルインドール - 3 - イルカルボニル] - 4 - (2 - ピリジル) ホモピペラジン

15 融点 101 - 104 °C

元素分析値 ( $C_{27}H_{27}ClN_4O \cdot 0.25H_2O$ として)

計算値 (%) C: 69.97 H: 5.98 N: 12.09

実測値 (%) C: 69.83 H: 5.97 N: 11.93

製造例 155

20 1 - [4 - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) ホモピペラジン - 1 - イル] ピリジン - 5 - カルボン酸

融点 259 °C

元素分析値 ( $C_{28}H_{28}N_4O_3$ として)

計算値 (%) C: 71.78 H: 6.02 N: 11.96

25 実測値 (%) C: 71.69 H: 6.14 N: 11.95

製造例 156

1 - (1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン

融点 249 - 251 °C

元素分析値 ( $C_{26}H_{25}N_5O_3 \cdot H_2O$ として)

計算値 (%) C: 65.95 H: 5.57 N: 14.79

実測値 (%) C: 65.94 H: 5.42 N: 14.68

製造例 157

5 1 - (1 - エチル - 5 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン

融点 217 - 218 °C

元素分析値 ( $C_{28}H_{29}N_5O_3 \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値 (%) C: 68.28 H: 6.14 N: 14.22

10 実測値 (%) C: 68.47 H: 6.04 N: 13.96

製造例 158

1 - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン

融点 184 °C

15 元素分析値 ( $C_{27}H_{27}N_5O_3$ として)

計算値 (%) C: 69.07 H: 5.80 N: 14.92

実測値 (%) C: 68.72 H: 5.89 N: 14.79

製造例 159

1 - (1 - メチル - 5 - メトキシ - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン

融点 205 °C

元素分析値 ( $C_{27}H_{27}N_5O_4$ として)

計算値 (%) C: 66.79 H: 5.60 N: 14.42

実測値 (%) C: 66.48 H: 5.69 N: 14.17

25 製造例 160

1 - (5 - フルオロ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン

融点 249 °C

元素分析値 ( $C_{26}H_{24}FN_5O_3 \cdot H_2O$ として)

計算値 (%) C: 63.53 H: 5.33 N: 14.25

実測値 (%) C: 63.66 H: 5.02 N: 14.15

製造例 1 6 1

1 - (5 - ブロモ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカ

ルボニル) - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン

融点 242 °C

元素分析値 ( $C_{26}H_{24}BrN_5O_3 \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値 (%) C: 57.47 H: 4.64 N: 12.89

実測値 (%) C: 57.48 H: 4.45 N: 12.72

10 製造例 1 6 2

1 - (1, 6 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニ

ル) - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン

融点 188 °C

元素分析値 ( $C_{27}H_{27}N_5O_3$ として)

計算値 (%) C: 69.07 H: 5.80 N: 14.92

実測値 (%) C: 69.01 H: 5.78 N: 14.82

製造例 1 6 3

1 - (6 - クロロ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカ

ルボニル) - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン

融点 199 °C

元素分析値 ( $C_{26}H_{24}ClN_5O_3$ として)

計算値 (%) C: 63.74 H: 4.94 N: 14.29

実測値 (%) C: 63.28 H: 4.84 N: 14.14

製造例 1 6 4

1 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカ

ルボニル) - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン

融点 139 °C

元素分析値 ( $C_{26}H_{24}ClN_5O_3$ として)

計算値 (%) C: 63.74 H: 4.94 N: 14.29

実測値 (%) C:63.94 H: 5.14 N:13.95

製造例 1 6 5

1 - (4 - ブロモ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン

5 融点 160 °C

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>として)

計算値 (%) C:58.44 H: 4.53 N:13.10

実測値 (%) C:58.76 H: 4.69 N:12.72

製造例 1 6 6

10 1 - (6 - ブロモ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン

融点 204 °C

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·0.5H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C:57.47 H: 4.64 N:12.89

15 実測値 (%) C:57.67 H: 4.57 N:12.79

製造例 1 6 7

1 - (7 - ブロモ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン

融点 252 °C

20 元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·0.5H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C:57.47 H: 4.64 N:12.89

実測値 (%) C:57.54 H: 4.57 N:12.73

製造例 1 6 8

1 - (6 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン

融点 173 °C

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>として)

計算値 (%) C:66.79 H: 5.60 N:14.42

実測値 (%) C:66.31 H: 5.69 N:14.16

## 製造例 1 6 9

1 - (1, 7 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン

融点 239°C

5 元素分析値 ( $C_{27}H_{27}N_5O_3 \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値 (%) C: 67.77 H: 5.90 N: 14.63

実測値 (%) C: 67.53 H: 5.79 N: 14.48

## 製造例 1 7 0

1 - (1 - エチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン

融点 264°C

元素分析値 ( $C_{27}H_{27}N_5O_3 \cdot 0.9H_2O$ として)

計算値 (%) C: 66.76 H: 5.98 N: 14.42

実測値 (%) C: 67.00 H: 5.79 N: 14.39

## 15 製造例 1 7 1

1 - (1 - イソプロピル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン

融点 271°C

元素分析値 ( $C_{28}H_{29}N_5O_3 \cdot 0.2H_2O$ として)

20 計算値 (%) C: 69.03 H: 6.08 N: 14.38

実測値 (%) C: 69.11 H: 6.17 N: 14.51

## 製造例 1 7 2

1 - (7 - フルオロ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル) - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) ホモピペラジン

25 融点 234°C

元素分析値 ( $C_{26}H_{24}FN_5O_3 \cdot 0.7H_2O$ として)

計算値 (%) C: 64.24 H: 5.27 N: 14.41

実測値 (%) C: 64.06 H: 5.14 N: 14.27

## 製造例 1 7 3

1 - (7-メトキシ-1-メチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル) - 4 - (5-ニトロ-2-ピリジル) ホモピペラジン  
 融点 178°C

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>として)

5 計算値 (%) C: 66.79 H: 5.61 N: 14.42  
 実測値 (%) C: 66.70 H: 5.56 N: 14.38

製造例 174

1 - (1,5-ジメチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル) - 4 - (5-メタンスルホニルアミノ-2-ピリジル) ホモピペラジン

10

融点 215°C

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S · 0.25H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C: 64.41 H: 6.08 N: 13.41  
 実測値 (%) C: 64.60 H: 6.14 N: 13.09

15 製造例 175

1 - [1-メチル-2-(4-ピリジル) インドール-3-イルカルボニル] - 4 - (5-ニトロ-2-ピリジル) ホモピペラジン

融点 281°C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして)

20 計算値 (%) C: 64.50 H: 5.41 N: 18.05  
 実測値 (%) C: 64.32 H: 5.25 N: 17.79

製造例 176

1 - [1-メチル-2-(3-ピリジル) インドール-3-イルカルボニル] - 4 - (5-ニトロ-2-ピリジル) ホモピペラジン

25 融点 229°C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>として)

計算値 (%) C: 65.78 H: 5.30 N: 18.41  
 実測値 (%) C: 65.47 H: 5.47 N: 18.54

製造例 177

1 - [ 1 - メチル - 2 - ( 2 - ピリジル ) インドール - 3 - イルカルボニル ] - 4 - ( 5 - ニトロ - 2 - ピリジル ) ホモピペラジン

融点 236°C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして)

5 計算値 (%) C: 64.50 H: 5.41 N: 18.05

実測値 (%) C: 64.65 H: 5.29 N: 18.26

製造例 178

1 - ( 1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル ) - 4 - ( 5 - カルボメトキシ - 2 - ピリジル ) ホモピペラジン

10 融点 202°C

元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> · 0.2H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C: 71.64 H: 6.30 N: 11.52

実測値 (%) C: 71.66 H: 6.24 N: 11.48

製造例 179

1 - ( 5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル ) - 4 - ( 5 - ニトロ - 2 - ピリジル ) ホモピペラジン

融点 257°C

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C: 61.48 H: 5.16 N: 13.79

20 実測値 (%) C: 61.53 H: 4.80 N: 13.71

製造例 180

1 - ( 1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニル ) - 4 - ( 5 - アセチルアミノ - 2 - ピリジル ) ホモピペラジン

融点 277°C

25 元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> · 0.25H<sub>2</sub>Oとして)

計算値 (%) C: 71.66 H: 6.53 N: 14.41

実測値 (%) C: 71.90 H: 6.62 N: 14.19

製造例 181

1 - ( 1, 5 - ジメチル - 2 - フェニルインドール - 3 - イルカルボニ

ル) - 4 - (5-ジメチルアミノ-2-ピリジル) ホモピペラジン

融点 178°C

正イオン E I - M S m/z: 467 [M]<sup>+</sup>

製造例 182

5 1 - (1, 5-ジメチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル) - 4 - (4-メチル-5-ニトロ-2-ピリジル) ホモピペラジン

融点 222°C

正イオン E I - M S m/z: 483 [M]<sup>+</sup>

製造例 183

10 1 - (1, 5-ジメチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル) - 4 - (5-ジエチルアミノスルホニル-2-ピリジル) ホモピペラジン

融点 204°C

IR (KBr): 1587, 1333, 1161 cm<sup>-1</sup>

15 試験例 1

#### 抗 Thy-1 抗体腎炎ラットに対する作用

抗 Thy-1 抗体腎炎は、メサンギウム細胞の膜蛋白として存在する

Thy-1 抗原とそれに対する抗体が反応して起きる糸球体腎炎モデルである。このモデルではメサンギウム細胞傷害や、基質の増加を伴うメサンギウム細胞増殖性病変が認められる。

20 ヒトの慢性糸球体腎炎のほとんどは、メサンギウム細胞の増殖や基質の増加を主病変とする増殖性糸球体腎炎であるが、抗 Thy-1 抗体腎炎は、このヒト増殖性糸球体腎炎、ことにメサンギウム細胞増殖性腎炎のモデルとされている（イシザキ（Ishizaki）ら, Acta. Pathol. Jpn., 36, 1191 (1986)）。

25 (1) 実験動物

ラット（1群7匹）を用いた。

(2) 実験材料

- ・抗 Thy-1 抗体の作製

抗体の作製は前記のイシザキ (Ishizaki) らの方法に準じて行った。すなわち、ラット胸腺細胞のアジュバント懸濁液を作製し、これをウサギの皮下に免疫した。2回追加免疫後採血し、得られた血清に非働化・吸収操作を加えて抗血清（抗 Thy-1 抗体）を得た。

5 (3) 実験方法

ラットの尾静脈より抗血清の一定量を静脈内注射し、腎炎を惹起させた。注射翌日より被験薬の懸濁液(1mg/ml)をラットの体重100gあたり1mlの投与量で、1日2回、7日間連日経口投与した。投与開始後8日目に深麻酔下で採血を行い、腎臓を摘出した。腎臓をカルノア固定液で固定後、定法に従ってパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリソニン単染色を施し鏡検した。病理組織学的評価法としては、光学顕微鏡を用いて各組織標本中の糸球体内細胞（メサンギウム細胞）数を数えた。統計学的検定は、Dunnett検定を用いて行った。それらの結果を表1に示す。

表1 腎糸球体の病理組織学的所見

被験薬	糸球体内細胞数 <sup>a)</sup>
対照群	104.3±3.3
製造例 1	90.3±2.2 *
製造例 3 3	88.5±3.7 **
製造例 3 4	87.1±5.7 **
製造例 4 8	89.2±3.1 *

a) 糸球体 1 個あたり細胞（メサンギウム細胞）数  
 平均値±標準誤差（正常動物の平均細胞数は、  
 67.25個である。）

\*:P<0.05、\*\*:P<0.01

以上の結果より、本発明に係る化合物は、抗 Thy-1 抗体腎炎ラットのメサンギウム細胞増殖抑制作用を有することが明白である。

#### 試験例 2

##### 5 急性毒性試験

マウスに、被験薬物の懸濁液を 300 mg/kg の投与量で経口投与し、一週間後まで一般症状観察を行った。被験薬物として、製造例 1、5、6、3 3、3 4、3 9 及び 4 8 の化合物をそれぞれ投与した。

その結果、いずれの投与群においても死亡例は認められなかった。

##### 10 製剤例 1

錠剤（内服錠）

## 処方 1 錠80mg 中

5	製造例 1 の化合物	5.0mg
	トウモロコシ澱粉	46.6mg
	結晶セルロース	24.0mg
	メチルセルロース	4.0mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.4mg

この割合の混合末を通常の方法により打錠成形し内服錠とする。

## 製剤例 2

## 錠剤（内服錠）

## 10 処方 1 錠80mg 中

10	製造例 3 の化合物	5.0mg
	トウモロコシ澱粉	46.6mg
	結晶セルロース	24.0mg
	メチルセルロース	4.0mg
15	ステアリン酸マグネシウム	0.4mg

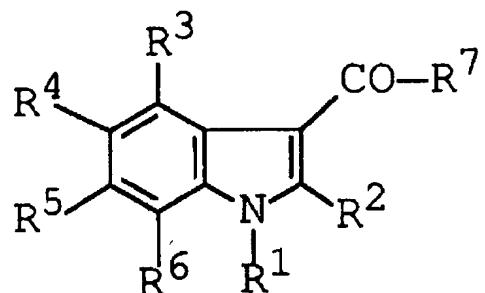
この割合の混合末を通常の方法により打錠成形し内服錠とする。

## 産業上の利用可能性

以上に示したように、本発明に係る化合物は、優れたメサンギウム細胞増殖抑制作用を有し、毒性は低く安全な化合物であることから、本発明化合物を有効成分として含む医薬組成物は、ヒトを含む哺乳動物に対して、腎炎治療剤として有用である。

## 請求の範囲

1. 次の式〔1〕で表されるアミド誘導体、又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする腎炎治療剤。



[1]

5       $R^1$ 及び $R^2$ は、同一又は異なって、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、アシル、アリール、芳香族複素環基、又はアリールアルキルを表す（かかるアリールアルキルのアリール部分、アリール、及び芳香族複素環基は、1～3個の同一又は異なる、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、又はニトロで置換されていてもよい。）。

10      $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ は、同一又は異なって、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアルキル、シアノ、又はニトロを表す。又は、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の中で隣接する2個の基が一緒になって、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成していてもよい。

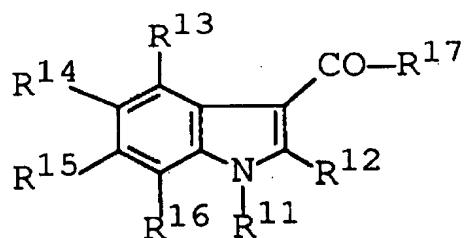
15      $R^7$ は、 $R^8$ で置換されていてもよい環状アミノ、又は $R^9$ で置換されていてもよいアザビシクロアルキルアミノを表す。

20      $R^8$ は、アルキル、ハロアルキル、アシル、アリール、芳香族複素環基、又はアリールアルキルを表す（かかるアリールアルキルのアリール部分、アリール、及び芳香族複素環基は、1～3個の同一又は異なる、ハロゲン、アルキル、アリールアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノアルキルア

ミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アシルアミノ、ジアルキルアミノスルホニルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、又はニトロで置換されていてもよい。)。

5 R<sup>9</sup>は、アルキル、アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、アシル、アルキルスルホニル、又はアリールスルホニルを表す(かかるアリールアルキルのアリール部分、及びアリールスルホニルのアリール部分は、ハロゲン又はアルキルで置換されていてもよい。)。

2. 次の式〔1a〕で表される化合物であって、次の(A)又は(B)の場合のいずれかであるアミド誘導体、又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする腎炎治療剤。



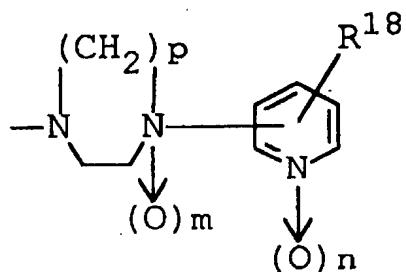
[1a]

(A) R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は、同一又は異なって、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、アリール、芳香族複素環基、又はアリールアルキルを表す(かかるアリールアルキルのアリール部分、アリール、及び芳香族複素環基は、1~3個の同一又は異なる、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、又はニトロで置換されていてもよい。)。

R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>及びR<sup>16</sup>は、同一又は異なって、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアルキル、シアノ、又はニトロを表す。又は、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、及びR<sup>16</sup>の中で隣接する2個の基が一緒になって、メチレンジオキ

シ又はエチレンジオキシを形成していてもよい。

R<sup>17</sup>は、次の式〔2〕で表される基を表す。



〔2〕

R<sup>18</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、アリールアルキル、ハロアルキル、アル  
5 コキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキ  
ルスルホニルアミノ、アシルアミノ、ジアルキルアミノスルホニルアミノ、カル  
バモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、シアノ、  
カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、ジアルキルアミノ  
スルホニル、又はニトロを表す。mは、0又は1を表す。nは、0又は1を表  
10 す。pは、2又は3を表す。

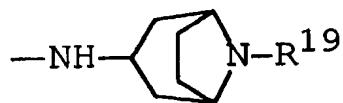
(B) R<sup>11</sup>は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、カル  
ボキシアルキル、アシル、アリール、芳香族複素環基、又はアリールアルキルを  
表す(かかるアリールアルキルのアリール部分、アリール、及び芳香族複素環基  
は、1～3個の同一又は異なる、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキ  
シ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、又はニトロで置換されていてもよい。)。

R<sup>12</sup>は、アリール又は芳香族複素環基を表す(かかるアリール、芳香族複素  
環基は、1～3個の同一又は異なる、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アル  
コキシ、ヒドロキシ、シアノ、又はニトロで置換されていてもよい。)。

R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>及びR<sup>16</sup>は、同一又は異なって、水素、ハロゲン、ヒドロキ  
シ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジ  
アルキルアミノ、アリールアルキル、シアノ、又はニトロを表す。又は、R<sup>13</sup>、  
R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、及びR<sup>16</sup>の中で隣接する2個の基が一緒になって、メチレンジオキ

シ又はエチレンジオキシを形成していてもよい。

$R^{17}$ は、次の式〔3〕で表される基を表す。



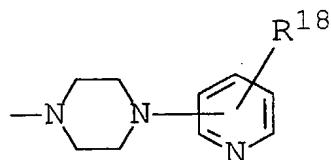
〔3〕

$R^{19}$ は、水素、アルキル、アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ハロ  
5 アルキル、アリールアルキル、アシル、アルキルスルホニル、又はアリールス  
ルホニル(かかるアリールアルキルのアリール部分、及びアリールスルホニル  
のアリール部分は、ハロゲン又はアルキルで置換されていてもよい。)を表す。

3. (A)の場合であり、 $R^{11}$ がアルキルであり、 $R^{12}$ がフェニル(かかるフェニルは、1～3個の同一又は異なる、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、  
10 アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、又はニトロで置換されて  
いてもよい。)である請求項2記載のアミド誘導体、又はその薬学的に許容さ  
れる塩を有効成分とする腎炎治療剤。

4. (B)の場合であり、 $R^{11}$ がアルキルであり、 $R^{12}$ がフェニル(かかるフェニルは、1～3個の同一又は異なる、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、  
15 アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、又はニトロで置換されて  
いてもよい。)である請求項2記載のアミド誘導体、又はその薬学的に許容さ  
れる塩を有効成分とする腎炎治療剤。

5. (A)の場合であり、 $R^{11}$ がアルキルであり、 $R^{12}$ がフェニルであり、  
10  $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 及び $R^{16}$ が水素であり、 $R^{14}$ が水素又はアルキルであり、 $R^{17}$ が次の  
20 式〔2a〕で表される基



〔2a〕

25 であり、 $R^{18}$ が水素又はニトロである請求項2記載のアミド誘導体、又はその

薬学的に許容される塩を有効成分とする腎炎治療剤。

6. 次の(1)～(17)の化合物からなる群から選択されるアミド誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする腎炎治療剤。

- (1) 1 - (1, 5 -ジメチル -2 -フェニルインドール -3 -イルカルボニル) -4 - (2 -ピリジル) ピペラジン、
- (2) 1 - (1, 5 -ジメチル -2 -フェニルインドール -3 -イルカルボニル) -4 - (3 -ピリジル) ピペラジン、
- (3) 1 - (1 -メチル -2 -フェニルインドール -3 -イルカルボニル) -4 - (5 -ニトロ -2 -ピリジル) ピペラジン、
- (4) 1 - (1 -メチル -2 -フェニルインドール -3 -イルカルボニル) -4 - (2 -ピリジル) ピペラジン -4 -オキシド、
- (5) 1 - (1, 5, 6 -トリメチル -2 -フェニルインドール -3 -イルカルボニル) -4 - (4 -ピリジル) ピペラジン、
- (6) 1 - (1 -メチル -2 -フェニルインドール -3 -イルカルボニル) -4 - (2 -ピリジル) ピペラジン、
- (7) 1 - (1, 5 -ジメチル -2 -フェニルインドール -3 -イルカルボニル) -4 - (4 -ピリジル) ピペラジン、
- (8) 1 - (1, 5 -ジメチル -2 -フェニルインドール -3 -イルカルボニル) -4 - (5 -ニトロ -2 -ピリジル) ピペラジン、
- (9) 1 - (1, 5 -ジメチル -2 -フェニルインドール -3 -イルカルボニル) -4 - (2 -ピリジル) ホモピペラジン、
- (10) 1 - (1 -メチル -2 -フェニルインドール -3 -イルカルボニル) -4 - (3 -ピリジル) ホモピペラジン、
- (11) 1 - (1, 5 -ジメチル -2 -フェニルインドール -3 -イルカルボニル) -4 - (3 -ピリジル) ホモピペラジン、
- (12) 1 - (1, 5 -ジメチル -2 -フェニルインドール -3 -イルカルボニル) -4 - (5 -ニトロ -2 -ピリジル) ホモピペラジン、
- (13) 1 - (1, 5 -ジメチル -2 -フェニルインドール -3 -イルカルボニル) -4 - (5 -メタンスルホニルアミノ -2 -ピリジル) ホモピ

ペラジン、

(14) 1-[1, 5-ジメチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボニル]-4-(5-アセチルアミノ-2-ピリジル)ホモピペラジン、

(15) N-(endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オク

5 タ-3-イル)-1, 5-ジメチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド、

(16) N-(endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-5-メトキシ-1-メチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド、

0 (17) N-(endo-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-1, 6-ジメチル-2-フェニルインドール-3-カルボキサミド。

7. 請求項1から請求項6のいずれかに記載されたアミド誘導体、又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする慢性糸球体腎炎治療剤。

5. 8. 請求項1から請求項6のいずれかに記載されたアミド誘導体、又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする増殖性糸球体腎炎治療剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/08782

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/475, 496, 506, 551, A61P13/12 //  
C07D401/12, 401/14, 409/14, 451/04, 491/056

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/475, 496, 506, 551, A61P13/12,  
C07D401/12, 401/14, 409/14, 451/04, 491/056

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 96/32379, A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 17 January, 1996 (17.01.96), & CA, 2217707, A & AU, 9651234, A & EP, 820441, A1 & CN, 1187812, A & JP, 11-503445, A & ZA, 9602859, A & US, 6069156, A	1, 2, 7, 8 3-6, 9-15
X	JP, 10-67682, A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 10 March, 1998 (10.03.98) (Family: none)	1, 2, 7, 8
PX	WO, 00/69432, A1 (TEIJIN LIMITED), 23 November, 2000 (23.11.00), Compound No.749 (Family: none)	1, 7, 8
X	WO, 98/06715, A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 19 February, 1998 (19.02.98), & EP, 922042, A1	1, 7, 8

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

- \* Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
19 February, 2001 (19.02.01)

Date of mailing of the international search report  
27 February, 2001 (27.02.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/08782

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A 61K 31/475, 496, 506, 551, A 61P 13/12 //  
 C 07D 401/12, 401/14, 409/14, 451/04, 491/056

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A 61K 31/475, 496, 506, 551, A 61P 13/12,  
 C 07D 401/12, 401/14, 409/14, 451/04, 491/056

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 96/32379, A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 17. 1月. 1996 (17. 01. 96) &	1, 2, 7, 8
A	CA, 2217707, A&AU, 9651234, A& EP, 820441, A1&CN, 1187812, A& JP, 11-503445, A&ZA, 9602859, A& US, 6069156, A	3-6, 9- 15

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

19. 02. 01

## 国際調査報告の発送日

27.02.01

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官(権限のある職員)

富永 保



4 P 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C(続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 10-67682, A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) , 10. 3月. 1998 (10. 03. 98) (ファミリーなし)	1, 2, 7, 8
P X	WO, 00/69432, A1 (TEIJIN LIMITED) , 23. 11月. 2000 (23. 11. 00), Compound No. 749 (ファミリーなし)	1, 7, 8
X	WO, 98/06715, A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) , 19. 2月. 1998 (19. 02. 98) & E P, 922042, A1	1, 7, 8